

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS,
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

CLÁUDIA CARNEIRO TEIXEIRA

**SÍFILIS: IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA E ESTRATÉGIAS DE EDUCAÇÃO PARA
UNIVERSITÁRIOS**

Anápolis

2025

CLÁUDIA CARNEIRO TEIXEIRA

**SÍFILIS: IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA E ESTRATÉGIAS DE EDUCAÇÃO PARA
UNIVERSITÁRIOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica, da Universidade Evangélica de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva

Anápolis

2025

T266

Teixeira, Cláudia Carneiro.

Sífilis: impacto na saúde pública e estratégias de educação para universitários / Cláudia Carneiro Teixeira – Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2025.

69p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica – Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2025.

1. Sífilis	2. Educação em saúde	3. Prevenção	4. Políticas públicas
I. Silva, Osmar Nascimento			II. Título

CDU 615.1

Catálogo na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038

FOLHA DE APROVAÇÃO

**SÍFILIS: IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA E ESTRATÉGIAS DE EDUCAÇÃO PARA
UNIVERSITÁRIOS**
Claudia Carneiro Teixeira

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas /PPGCF
da Universidade Evangélica de
Goiás/UniEVANGÉLICA como
requisito parcial à obtenção do grau
de MESTRE.

Linha de Pesquisa: Métodos de Diagnóstico, Prognóstico e Terapêutica Associados às
Doenças.

Aprovado em 15 de agosto de 2025.

Banca examinadora

Documento assinado digitalmente
 **OSMAR NASCIMENTO SILVA**
Data: 08/09/2025 14:21:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva

Presidente da Banca

Documento assinado digitalmente
 **JOSE LUIS RODRIGUES MARTINS**
Data: 08/09/2025 15:36:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Luís Rodrigues Martins
Avaliador Interno

Documento assinado digitalmente
 **GEOSELITA BORGES TEIXEIRA**
Data: 08/09/2025 15:07:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Me. Geoeselita Borges Teixeira
Avaliadora Externa

Aos meus filhos, Dafne e Rodrigo, que são o meu amor diário, minha companhia silenciosa nos desafios e a alegria que renasce a cada novo dia. Vocês são a razão pela qual a caminhada se torna mais leve e o futuro, mais promissor. Que esta conquista os inspire a seguir com coragem e fé para os seus próprios sonhos.

“Não tenho alegria maior do que ouvir que meus filhos estão andando na verdade.” (3 João 1:4)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por Sua presença constante e por me sustentar em cada etapa desta jornada.

À Nossa Senhora, meu refúgio e auxílio em tantos momentos silenciosos de entrega.

Aos meus pais, José Araújo Teixeira e Simone Carneiro Teixeira, por terem feito da educação um valor inegociável em nossa casa. Obrigada por cobrarem, acreditarem e sustentarem tantos dos meus passos com amor e firmeza.

Ao meu orientador, professor Osmar Nascimento, por confiar no meu potencial, pela orientação atenta, pelos ensinamentos acadêmicos e humanos, e pela generosa partilha do conhecimento. Minha imensa gratidão!

À banca examinadora, pelo tempo, disponibilidade e contribuições valiosas que tanto enriqueceram este trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica, em especial aos professores José Luis Rodrigues Martins, Salomão Antônio de Oliveira e James O. Fajemiroye, pelos conhecimentos compartilhados ao longo do curso e pelas contribuições fundamentais à minha formação.

À secretaria do mestrado, pelo apoio prestativo e pelos esclarecimentos sempre disponíveis nos momentos em que precisei.

À amiga Bárbara Garcia, pela escuta e falas generosas durante toda essa caminhada.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte deste processo, meus sinceros agradecimentos.

"Porque o Senhor dá a sabedoria; da sua boca procedem o conhecimento e o entendimento." (Provérbios 2:6)

“Onde esperança começar
estarei lá de prontidão
onde ela terminar
finicarei minha bandeira com a mão.”
(Carlos Peixoto)

RESUMO

A sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) que representa um grave problema de saúde pública, com alta incidência no Brasil e no mundo. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, os desafios continuam, pois existem novas cepas resistentes e há um aumento de casos no Brasil. O presente trabalho se insere neste contexto e busca reunir estratégias para conscientização, a partir das diretrizes de comunicação em educação. Portanto, o objetivo geral desse trabalho é desenvolver um folder educativo, com o intuito de atingir o público-alvo: universitários regularmente matriculados no curso de enfermagem da Faculdade Evangélica de Goianésia. A partir do referencial teórico construído nesta pesquisa, foi realizada a construção do material educativo. A metodologia consistiu na criação do material informativo, com linguagem acessível e visual, adaptado às características do público-alvo, e sua distribuição será feita de forma virtual. Concluiu-se que a divulgação de temas como formas de transmissão, sintomas, prevenção e importância do tratamento são estratégias relevantes para a educação em saúde. Este trabalho busca contribuir com uma ferramenta prática e eficaz para a prevenção dessa IST, alinhando-se às metas de saúde pública da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Palavras-chave: sífilis; educação em saúde; prevenção; políticas públicas.

ABSTRACT

Syphilis is a sexually transmitted infection (STI) that represents a serious public health issue, with high incidence in Brazil and worldwide. Despite advances in diagnosis and treatment, challenges remain, as new resistant strains exist and there is an increase in cases in Brazil. The present work sits within this context and seeks to gather strategies for awareness, based on guidelines for education communication. Therefore, the overall objective of this work is to develop an educational pamphlet aimed at university students regularly enrolled in the nursing program at the Evangelical College of Goianésia. Based on the theoretical framework built in this research, the creation of the educational material was undertaken. The methodology consisted of developing the informational material with accessible and visual language, adapted to the characteristics of the target audience, and its distribution will be conducted virtually. It was concluded that disseminating topics such as modes of transmission, symptoms, prevention, and the importance of treatment are relevant strategies for health education. This work seeks to contribute a practical and effective tool for the prevention of this STI, aligning with the World Health Organization public health goals.

Keywords: Syphilis; health education; prevention; public policies.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Taxas de sífilis adquirida por região brasileira (2013 – 2023).....	19
GRÁFICO 2 - Taxa de sífilis adquirida por faixa etária e ano (2013 – 2023).....	20
GRÁFICO 3 - Taxa de sífilis adquirida por UF e capitais no Brasil (2023).....	21

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Produto técnico (Folder)	27
---	----

LISTA DE SIGLAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CNS	Conferência Nacional de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
FACEG	Faculdade Evangélica de Goianésia
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	<i>Papilomovírus Humano</i>
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
S3	Sífilis Terciária
SRR	Sífilis Recente Recidivante
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade de Federação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	13
3	OBJETIVOS DA PESQUISA.....	16
	3.1 Objetivo geral	16
	3.2 Objetivos específicos	16
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
	4.1 Agente etiológico: transmissão, sintomas e tratamento.....	18
	4.2 Tendência epidemiológica da sífilis no brasil	20
	4.3 Principais fatores de risco associados	24
5	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	27
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
	REFERÊNCIAS	32
	APÊNDICE 1 – FOLDER EDUCATIVO PRODUZIDO NA DISSERTAÇÃO	35
	APÊNDICE 2 – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO	36
	APÊNDICE 3 – ARTIGO DE OPINIÃO ACADÊMICO	65

1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), conhecida desde o século XV, que persiste até hoje como um problema de saúde pública, pois causa agravos à saúde que podem culminar com a morte. Apesar dos consideráveis progressos no entendimento da infecção e nas ações para combatê-la de forma efetiva, os desafios ainda persistem com o aumento da incidência no Brasil e no mundo (Brasil, 2024a). A meta de redução global de 90% na incidência da sífilis entre 2018 e 2030 permanece como uma das prioridades da Organização Mundial da Saúde (OMS), e foi reiterada durante a 77ª Assembleia Mundial da Saúde, conforme destacado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2024).

Os desafios vão desde o surgimento de novas cepas resistentes a antimicrobianos, interações imunológicas complexas e a falta de uma vacina eficaz que trazem a necessidade de pesquisas para esse problema recorrente de saúde pública que geralmente está associada a outra IST, particularmente o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (Fajemiroye *et al.*, 2023). A imunologia e a intervenção farmacológica apresentam um importante papel no diagnóstico e tratamento em relação a resposta do hospedeiro à infecção e resistência microbiana (Fajemiroye *et al.*, 2023).

Paralelamente, as ações de educação em saúde estão entre as estratégias do governo federal para redução da sífilis no país com ações de políticas públicas que abrangem a prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento (Brasil, 2024b). Diante do cenário atual da sífilis como reemergente e resistente a tratamentos convencionais, esta dissertação se propõe a contribuir para as estratégias de enfrentamento da sífilis, ao elaborar e oferecer material educativo eficaz voltado especificamente ao público universitário.

A proposta de elaboração de um folder educativo sobre sífilis direcionado a universitários representa uma contribuição por aproximar o saber técnico-científico da população-alvo, e promove a conscientização, o autocuidado, a testagem e a quebra de estigmas em torno da IST. Este estudo se insere no campo da educação em saúde com abordagem aplicada, capaz de subsidiar intervenções em espaços acadêmicos e políticas públicas de prevenção.

Além disso, outras implicações práticas são o fortalecimento da prevenção primária, a ampliação do acesso à informação de qualidade e o estímulo à responsabilidade coletiva sobre

a saúde sexual. Este trabalho também serve como um alerta sobre o problema global da sífilis e fornece uma visão geral sobre a situação no período recente, com foco no papel da educação em saúde e no enfrentamento desta IST.

Portanto, a dissertação buscou responder ao seguinte problema de pesquisa: “Como conscientizar universitários através de um folder educativo? ”. Para isso, a dissertação tem como objetivo geral desenvolver o material informativo. Os objetivos específicos delineados são i) reunir informações principais sobre a sífilis (conceito, formas de transmissão, tratamento, prevenção e sintomas); ii) reunir informações sobre como solicitar ajuda para diagnóstico e tratamento; iii) reunir todo o conteúdo de forma concisa, acessível e visual para criação do folder.

A metodologia utilizada para alcançar os objetivos foi pesquisa bibliográfica e documental, por meio de referencial teórico consolidado na literatura, assim como legislação sobre o assunto. A pesquisa é aplicada, descritiva e qualitativa, conforme classificação de Gil (2017). Nesse sentido, partiu-se da premissa de que é relevante atualizar a população sobre a incidência, fatores de riscos e as políticas públicas para a sífilis, além de justificar o uso das ações de educação em saúde nesse enfrentamento não deixando de abordar a parte clínica e os esforços dos cientistas em diagnóstico e tratamento.

Este trabalho está estruturado de forma a proporcionar uma compreensão progressiva do tema proposto. Após esta introdução, a seção 2 apresenta a justificativa, destaca a relevância social e científica da pesquisa. Em seguida, a seção 3 explicita os objetivos que nortearam o estudo. A seção 4 reúne o referencial teórico, embasando conceitualmente a análise desenvolvida. Na seção 5 estão os procedimentos metodológicos utilizados e, logo em seguida, na seção 6, está o tópico de resultados e discussões. Por fim, são apresentados as considerações finais, as referências bibliográficas utilizadas e o apêndice, com materiais complementares à pesquisa.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A educação em saúde é uma estratégia fundamental para a prevenção da sífilis, ao promover a compreensão dos fatores de risco, das formas de proteção e dos serviços disponíveis para diagnóstico e tratamento, além de contribuir para a interrupção da cadeia de transmissão. Tanto a educação quanto a comunicação e a informação em saúde representam dimensões necessárias e continuamente atualizadas das políticas públicas, sendo reconhecidas há bastante tempo (OMS, 1986) como pilares para a promoção da saúde e a prevenção de doenças.

As discussões mais importantes estão propostas em documentos que datam de 1978, como a declaração de Alma ATA (OMS, 1978) sobre cuidados primários de saúde e a Carta de Ottawa, de 1986, que é referência de promoção em saúde em todo o mundo. O documento aborda não só o conceito saúde/doença/cuidado, mas também responsabiliza a questão econômica, política e social como determinantes para saúde em detrimento ao enfoque comportamental e de qualidade de vida.

As discussões sobre saúde em fóruns internacionais, como a Conferência de Adelaide, Conferência de Sundsvall, Conferência de Jacarta, Declaração de Bogotá, Conferência do México, Conferência de Bangkok, Conferência de Nairobi Conferência de Helsinque, Conferência em Shanghai não pararam de ocorrer desde 1986 o que não difere das Conferências Nacionais de Saúde (CNS) que acontecem a cada quatro anos no país desde 1941 (Brasil, 1996).

Nesse sentido, a comunicação em saúde é estratégica para a promoção da saúde, pois facilita o compartilhamento de informações e a produção de conhecimento (Pimentel, Souza e Mendonça, 2021). Na 10ª CNS, foram estabelecidos prazos e metas para a criação de uma Política Nacional de Informação, Comunicação e Educação em Saúde (Brasil, 1996). Essa diretriz buscava fortalecer a participação social, a transparência nas ações do Sistema Único de Saúde (SUS) e a promoção da saúde como processo coletivo.

Conceitualmente, informação em saúde refere-se aos dados e conhecimentos produzidos a partir de registros, pesquisas e observações sobre as condições de saúde da população, fatores determinantes, serviços de saúde e intervenções. Esses dados são organizados, interpretados e utilizados para subsidiar decisões em saúde. Segundo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) a informação em saúde é elemento necessário para o planejamento e a gestão do sistema de saúde (Moraes, 2008).

Comunicação em saúde diz respeito ao estudo e utilização de estratégias de comunicação para informar e para influenciar as decisões dos indivíduos e das comunidades, no sentido de promoverem a sua saúde (Teixeira, 2004). A comunicação em saúde envolve estratégias e práticas que visam a troca de informações entre profissionais, instituições e a população, e esses campos são fundamentais, complementares e contribuem para a melhoria da qualidade de vida (Pimentel, Sousa e Mendonça, 2021).

A comunicação em saúde é um processo de produção, disseminação e recepção de informações, que tem o objetivo de influenciar decisões individuais e coletivas voltadas à melhoria das condições de saúde (Brasil, 2013). Com base nesse entendimento, surgiu a proposta de desenvolver um folder digital como ferramenta estratégica para ampliar o alcance das informações e promover ações de prevenção.

Portanto, a educação em saúde é também um processo formativo que busca promover a aquisição de saberes e o fortalecimento de competências que possibilitem a indivíduos e coletividades adotarem atitudes informadas e responsáveis em prol do bem-estar e da saúde. Envolve práticas educativas orientadas à promoção da saúde, à prevenção de doenças e à formação de cidadãos conscientes, engajados e corresponsáveis pelo cuidado em saúde (Baumann e Ylinen, 2017).

A educação em saúde está entre as estratégias do governo federal para redução da sífilis no país, e a falta de educação em saúde está listada como um dos fatores de risco para a sífilis, o que corrobora com a importância da educação em saúde na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença (OPAS, 1995).

As políticas públicas estão intrinsecamente relacionadas a essas discussões, e a avaliação da eficácia de uma política de saúde requer a proposição de ações educativas em todos os níveis de atenção e formação em saúde, que abrange desde o treinamento de profissionais até iniciativas em escolas, universidades e comunidades (OPAS, 1995).

No Brasil, diversas políticas públicas visam o combate à sífilis e à sífilis congênita, com ações que abrangem desde a prevenção, diagnóstico até o tratamento e acompanhamento. Entre as principais iniciativas, pode-se destacar: distribuição de preservativos, campanhas de conscientização, testagem gratuita, vacinação contra o Papilomavírus Humano (HPV), pré-natal e acompanhamento, tratamento gratuito, capacitação de profissionais e pesquisa e desenvolvimento de métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção da sífilis (Brasil, 2024d).

O Brasil instituiu o Dia Nacional de Combate à Sífilis e à Sífilis Congênita, celebrado no terceiro sábado de outubro, por meio da Lei nº 13.430 de 21 de outubro de 2017. O objetivo é conscientizar a população sobre a importância do diagnóstico e do tratamento da doença (Brasil, 2017). A campanha de conscientização e mobilização é instrumento estratégico para que aumente adesão das demais ferramentas de prevenção da sífilis, assim como do uso de preservativos, vacinação contra o HPV. Além disso, promove o incentivo à testagem gratuita, ao diagnóstico precoce e à busca pelo tratamento e contribui para a redução da cadeia de transmissão (Brasil, 2017).

Nesse sentido, as campanhas devem desmistificar a doença para a população e informar de forma clara sobre os riscos de contaminação, os sintomas, as formas de transmissão e prevenção. Devem promover a busca pelos serviços de saúde e estimular a testagem regular da sífilis (Brasil, 2017). A educação em saúde leva em consideração a interação social, condições sociais, econômicas e ambientais que a população está inserida e favorece mudanças comportamentais, equidade, redução de custos devido a conscientização dos indivíduos e deve ser feita de forma continuada promovendo a autonomia e qualidade de vida (OPAS, 1995).

As ações de educação em saúde podem recorrer a diferentes meios de comunicação para disseminar informações, incluindo palestras, oficinas, materiais didáticos, programas de rádio e televisão, além de redes sociais e aplicativos. Com o avanço das tecnologias digitais, as estratégias de comunicação em campanhas de saúde passaram a incorporar ferramentas digitais, ampliou o alcance e a velocidade na disseminação das informações de forma mais acessível e interativa, conforme explica a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, 2023).

No entanto, o relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) alerta que a falta de acesso seguro aos recursos digitais, assim como a limitação de conhecimentos para utilizar adequadamente as ferramentas disponíveis, pode aprofundar as iniquidades em saúde (ONU, 2021). Esse cenário reforça a importância de garantir que as informações veiculadas sejam confiáveis, seguras e acessíveis, para promover equidade na disseminação do conhecimento em saúde. Nesse sentido, esta dissertação corrobora com o argumento anterior e pretende contribuir com a ampliação de estratégias que combinem campanhas de conscientização, qualificação contínua dos profissionais e a padronização de protocolos de diagnóstico e tratamento, conforme diretrizes do Ministério da Saúde (Baumann e Ylinen, 2017).

3 OBJETIVOS DA PESQUISA

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral desta dissertação é desenvolver um material informativo com as principais informações sobre a sífilis. O material educativo de escolha é o formato de folder digital (folheto). O desenvolvimento de um material educativo com as principais informações sobre a sífilis busca disseminar conteúdos confiáveis e acessíveis sobre a infecção. O material deve abordar, de forma concisa e visual, aspectos da definição da doença, formas de transmissão, sinais e sintomas, além de estratégias de prevenção.

O conteúdo foi elaborado com base na adequação da linguagem, das mensagens e dos canais às características do público-alvo: universitários do curso de graduação em Enfermagem da Faculdade Evangélica de Goianésia (FACEG). Trata-se de um grupo heterogêneo, de diferentes faixas etárias, que, em sua maioria, possui acesso e familiaridade com as tecnologias digitais. Esse público-alvo foi escolhido pelo papel central que esses futuros profissionais desempenharão na promoção da saúde. Ao propagar essas informações por meio de um folder didático, contribui-se para o conhecimento individual dos universitários e para sua preparação como multiplicadores de informação.

A distribuição será realizada de forma virtual, por meio do WhatsApp, para o grupo de alunos matriculados nas disciplinas do professor Osmar Nascimento Silva. A expectativa é que a ação alcance 200 universitários. As mensagens serão encaminhadas apenas aos alunos que consentirem com o uso desses canais de comunicação. O contato está previsto para ocorrer na segunda quinzena de agosto de 2025.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são: i) reunir informações principais sobre a sífilis; ii) reunir informações sobre como solicitar ajuda para diagnóstico e tratamento; iii) reunir todo o conteúdo de forma concisa, acessível e visual para criação do folder. No material consta explicação sobre o que é a infecção, como ela é transmitida, os principais sintomas, as formas

de prevenção e onde buscar ajuda. As informações serão publicadas de forma direta e visual, para chamar atenção do público-alvo e serão ordenadas da seguinte forma:

- Informar o que é sífilis;
- Informar como a sífilis é transmitida;
- Informar sobre a importância de adesão ao tratamento;
- Informar como prevenir a sífilis;
- Informar os sintomas da sífilis;
- Informar onde pedir ajuda (diagnóstico e tratamento).

Os dados e conhecimentos apresentados no material teve como base evidências científicas e fontes confiáveis, reunidos a partir do referencial teórico desta dissertação. O conjunto de informações em saúde tem o intuito de oferecer conteúdo seguro, acessível e de qualidade para ampliar o conhecimento dos universitários. O folder digital foi elaborado com linguagem clara e apropriada ao público-alvo, utilizando recursos visuais, essa abordagem visa facilitar a compreensão, despertar o interesse, estimular o envolvimento e promover a atenção do público ao tema abordado.

A estrutura do material deve explicar a importância do tratamento, o reforço de que a prevenção não é uma responsabilidade exclusivamente individual, mas envolve o cuidado com o outro, e o estímulo à reflexão sobre a doença. Esses elementos caracterizam ações de educação em saúde, pois promovem a compreensão da sífilis como uma questão tanto de saúde coletiva quanto individual, e provoca reflexões sobre riscos, comportamentos e estratégias de prevenção (Baumann e Ylinen, 2017).

A proposta busca contribuir para mudanças de comportamento, o desenvolvimento da consciência crítica e o fortalecimento da autonomia dos estudantes no cuidado com a própria saúde. Essas ações estão em consonância com as diretrizes do Ministério da Saúde e fundamentam-se nos princípios da educação em saúde, que valorizam a promoção do cuidado, a construção coletiva do conhecimento e o protagonismo dos sujeitos no processo de transformação das práticas de saúde (Brasil, 2013; Baumann e Ylinen, 2017).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Agente etiológico: transmissão, sintomas e tratamento

O agente etiológico da sífilis é a bactéria espiroqueta de estrutura celular gram negativa, *Treponema pallidum*. As bactérias espiroquetas tem como característica a morfologia em forma de espiral longa com extremidades afiladas que favorece sua locomoção por rotação, flexão, contração e translação, em meios densos como sangue, muco e alguns tecidos. É uma bactéria de difícil visualização em meio óptico, por isso a denominação *pallidum* (pálida). Não é uma bactéria cultivável, pois não resiste ao calor e falta de umidade, sendo um patógeno exclusivo do ser humano (Belda Junior, Shiratsu e Pinto, 2009).

A transmissão mais comum do *Treponema pallidum* é pela via sexual direta (sífilis adquirida) e eventualmente pela via congênita. A transmissão preferencialmente ocorre por sexo oral, anal e genital, ou seja, coito e/ou beijo, de forma desprotegida, com uma pessoa infectada. Pode ser também transmitido pela via vertical, no início da gravidez pela circulação transplacentária ou no parto, se tiver lesões ativas. Transmissões menos comuns são citadas na literatura de forma rara como transfusões sanguíneas e, contatos com lesões de pele e de uso de utensílios ocupacionais (Azulay e Azulay, 2015).

Em geral, a infecção mais comum é na área genital e os locais de infecção extragenitais mais comuns são a região anal, boca, língua, região mamária e quirodáctilos (dedos da mão humana). A infecção ocorre de forma sistêmica logo após a exposição inicial. A bactéria penetra na mucosa da área genital, coloniza o local e, concomitantemente, invade, desde as primeiras horas, as vias linfáticas e/ou sanguíneas (Azulay e Azulay, 2015).

Depois de um período de incubação médio de 21 dias, aparece a primeira lesão ulcerativa, cancro duro indolor, praticamente sem processo inflamatório, que apresenta após 1 a 2 semanas reação ganglionar de vizinhança. O cancro duro que regride de 4 (quatro) a 5 (cinco) semanas sem deixar cicatriz. Essa fase da doença é denominada de sífilis primária. Após o período de 2 a 3 meses surgem as lesões simétricas generalizadas por surtos denominadas sífilides (Azulay e Azulay, 2015). Além da pele, há o acometimento dos órgãos internos correspondendo à distribuição do *T. pallidum* por todo o corpo, o que caracteriza a sífilis secundária (Avelleira e Bottino, 2006).

No primeiro ano da doença, as lesões podem não se manifestar (silêncio clínico) ou podem surgir lesões pouco numerosas, ainda infectantes: Sífilis Recente Recidivante (SRR). Já do segundo ano em diante, podem surgir lesões circunscritas e não infectantes, sendo denominada de Sífilis Terciária (S3) (Azulay e Azulay, 2015).

Os sintomas na sífilis primária iniciam-se com uma pápula de cor rósea, que evolui para um vermelho mais intenso e para exulceração. Em geral, o cancro é único, indolor, praticamente sem manifestações inflamatórias perilesionais, bordas induradas, que descem suavemente até um fundo liso e limpo, recoberto por material seroso. Após uma ou duas semanas aparece uma reação ganglionar regional múltipla e bilateral, não supurativa, de nódulos duros e indolores (Avelleira e Bottino, 2006).

Na sífilis secundária, os sinais e sintomas são generalizados como mal-estar, mialgias, artralgias, febre aguda, cefaleias e perda de apetite, que por serem comuns a outras doenças, o diagnóstico pode ser confundido com o de outra doença infecciosa, ou seja, por serem sintomas inespecíficos, esses sinais podem levar a diagnósticos equivocados, dificultando a identificação precisa dessa fase da infecção. Além disso, há o acometimento das plantas dos pés e mãos, na região da face podem se formar pápulas em volta da boca e nariz imitando uma dermatite seborreica, ainda quando há descamação intensa, podem surgir lesões conhecidas como rosíolas sífilíticas (Avelleira e Bottino, 2006).

Na sífilis terciária os sintomas são lesões como nódulos, tubérculos, placas nódulo-ulceradas ou tubercocircinadas e gomas que se caracterizam por formação de granulomas destrutivos que envolvem pele e mucosa, sistema cardiovascular e sistema nervoso. As lesões são solitárias ou em pequeno número, assimétricas, endurecidas com pouca inflamação, bordas bem-marcadas, policíclicas ou formando segmentos de círculos destrutivas, tendência à cura central com extensão periférica, formação de cicatrizes e hiperpigmentação periférica. Podem acometer ainda ossos, músculos e fígado, além de língua, palato, septo nasal, dentre outros (Avelleira e Bottino, 2006).

O conhecimento dos estágios da sífilis pela população é necessário para viabilizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, especialmente nas fases assintomáticas ou com manifestações clínicas leves. A detecção e intervenção nessas fases são determinantes na progressão da infecção e prevenção na cadeia de transmissão (Fajemiroye *et al.*, 2023). O tratamento da sífilis tem como droga de escolha a penicilina benzatina que se destaca como protocolo para todas as fases da sífilis, exceto na neurosífilis e na sífilis congênita em gestantes

com alergia à penicilina. As diretrizes da OMS e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*) endossam a penicilina benzantina como droga de escolha nas infecções sífilicas e a indicam até mesmo para gestantes alérgicas a penicilina aplicando o protocolo de dessensibilização destas antes do uso (CDC, 2021).

A penicilina benzantina tem sua efetividade comprovada por décadas, antes mesmo da comprovação por ensaios clínicos randomizados e evidências científicas. As outras drogas de escolha, quando a penicilina benzantina é ineficaz ou contraindicada, são a doxiciclina e a ceftriaxona. A dosagem e duração do tratamento dependem dos estágios e sintomas clínicos da doença, no entanto a simplicidade do esquema posológico a torna de fácil adesão (dose única ou múltiplas doses em intervalos semanais), sendo uma opção acessível e segura para a maioria dos pacientes (CDC, 2021).

A ceftriaxona, um antibiótico cefalosporínico, pode ser utilizada em casos de neurosífilis ou sífilis em pacientes com histórico de reação anafilática à penicilina. A doxiciclina é um antibiótico oral, que representa uma opção viável para pacientes alérgicos à penicilina, dependendo do estágio da sífilis. Esta geralmente não é considerada em gestantes e crianças menores que oito anos por comprometer o desenvolvimento dos ossos e dentes (Brasil, 2022; CDC, 2021).

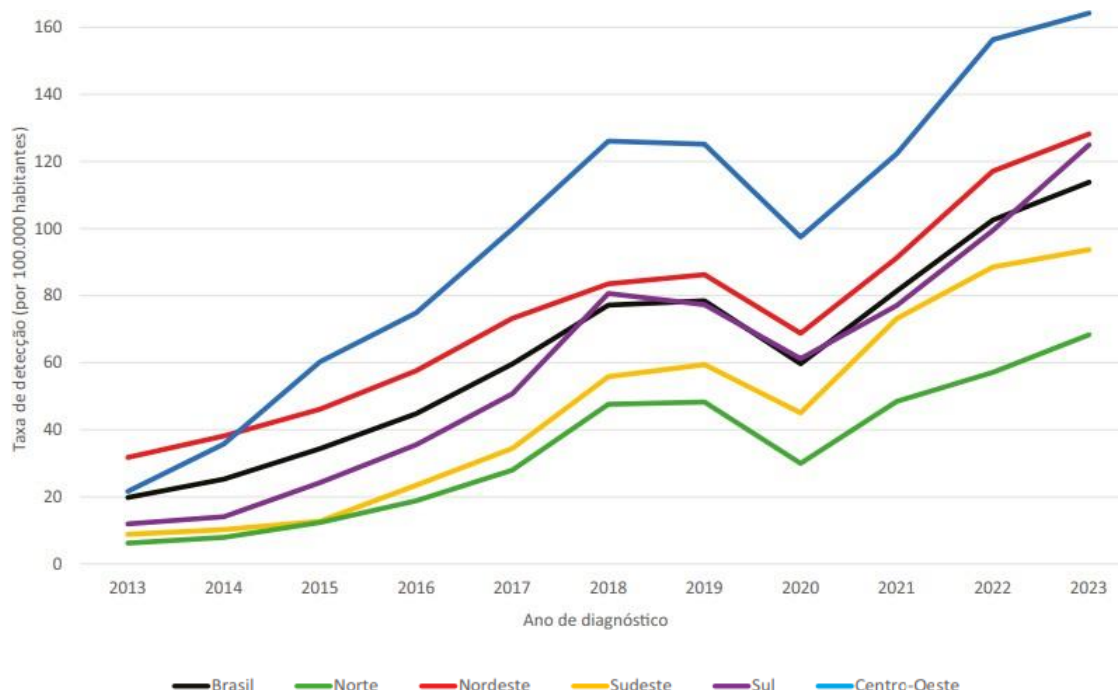
Entretanto, a doxiciclina em comprimidos é a inovação passível de ser implementada como droga de escolha como profilaxia pós-exposição às infecções sexualmente transmissíveis incluindo a sífilis, também conhecida como DoxiPrEP, que pode ser a grande inovação na prevenção das ISTs bacterianas, com potencial de reduzir a carga de sífilis circulante na população (Brasil, 2024c).

A literatura mais recente está explorando a suscetibilidade do *T. pallidum* a antibióticos alternativos como linezolida, moxifloxacina e clofazimina, oferecendo promessa para potenciais candidatos em ensaios clínicos em humanos (Schmidt *et al.*, 2019). No entanto a incapacidade de ser cultivado em laboratório, a escassez de modelos experimentais e os altos custos de pesquisa são obstáculos significativos (Haynes *et al.*, 2021). O tratamento deve considerar ainda o tratamento de parceiros sexuais, o acompanhamento clínico e a prevenção a fim de prevenir a reinfecção e a propagação da doença (Brasil, 2022).

4.2 Tendência epidemiológica da sífilis no brasil

A sífilis adquirida, por ser considerada um problema de saúde pública, assim como as formas congênita e gestacional, é uma doença de notificação compulsória no Brasil. Há uma meta estabelecida pela OMS, de reduzir em 90% a incidência global de gonorreia e sífilis entre 2018 e 2030, conforme validado na 77ª Assembleia Mundial de Saúde, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2024). Apesar disso, a incidência vem aumentando nos últimos anos no Brasil, como apresenta o Gráfico 1, e no mundo (Brasil, 2024c).

Gráfico 1 – Taxas de sífilis adquirida por região brasileira (2013 – 2023)



Fonte: Brasil, 2024a, p. 14.

Conforme o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2024, em 2023, foram notificados 242.826 casos no Brasil com a distribuição geográfica de 114.913 (47,3%) casos na região Sudeste, 49.931 (20,6%) na região Sul, 39.391 (16,2%) na região Nordeste, 20.881 (8,6%) na região Centro-Oeste e 17.770 (7,3%) na região Norte (Brasil, 2024a). Esses dados mostram as disparidades regionais significativas, indicando a necessidade de estratégias diferenciadas de prevenção e controle da doença, especialmente nas regiões com menor cobertura de diagnóstico e acesso aos serviços de saúde.

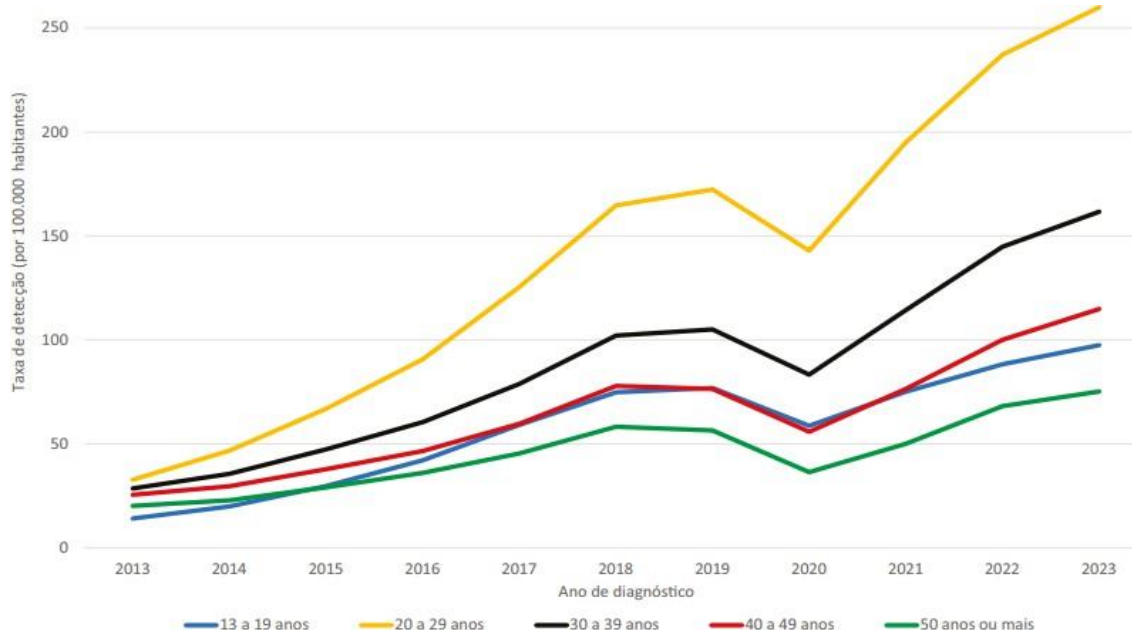
Entre 2013 e 2018, observou-se um crescimento médio anual de 31,5% nos casos de sífilis adquirida no Brasil, com tendência de estabilização em 2019. Em 2020, houve uma queda nos registros, atribuída ao impacto da pandemia de Covid-19 sobre os serviços de saúde e a

vigilância epidemiológica. No entanto, em 2021, os casos voltaram a crescer, com um aumento expressivo de 36,4% em relação ao ano anterior (Brasil, 2024a).

A análise regional entre 2022 e 2023 mostra as variações no comportamento da doença: a maior alta foi registrada na região Centro-Oeste (25,7%), seguida pelas regiões Nordeste (16,6%), Sudeste (9,5%), Norte (5,8%) e Sul (5,0%) (Brasil, 2024a). Esses dados sugerem dinâmicas distintas de transmissão e notificação entre as regiões, e apresenta a importância de políticas públicas adaptadas às realidades locais para o enfrentamento da sífilis.

Em relação ao sexo, em 2023, as taxas de detecção no sexo masculino corresponderam a 60,9% do total dos casos nas faixas etárias de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos. O número de casos em adolescentes foi maior no sexo feminino numa relação de a cada 7 adolescentes do sexo masculino com sífilis para cada 10 adolescentes femininas com sífilis (0,7 M:F), (Brasil, 2024a). De 2013 a 2019, houve um crescimento de detecção de sífilis adquirida em todas as idades com aumento médio anual de 33,6% de 13 a 19 anos, conforme mostra o Gráfico 2. De 32,6% de 20 a 29 anos, de 24,7% de 40 a 49 anos e 50 + de 19,3%, seguida de uma estabilidade em 2019 e entre 2021 e 2022, o aumento na taxa de detecção foi de 30,4% na faixa de 50+ e de 26,1% de 40 a 49 anos (Brasil, 2024a).

Gráfico 2 – Taxa de sífilis adquirida por faixa etária e ano (2013 – 2023)

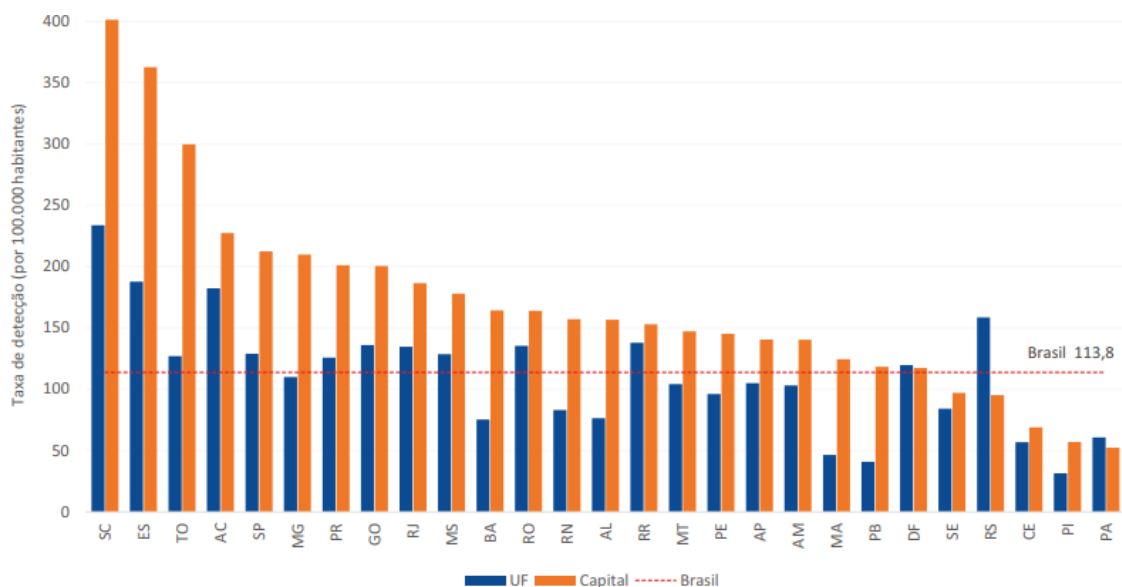


Fonte: Brasil, 2024a, p. 16.

Em relação ao nível de escolaridade, em 2023, em 33,9% dos casos, a informação não foi preenchida ou foi preenchida como ignorada e para os casos notificados de escolaridade conhecida, temos: 1,2% de analfabetos, 20,4% não tinham o ensino fundamental completo, 24,4% com fundamental completo ou o ensino médio incompleto e 14,8% o superior completo ou incompleto. Os dados mostram ainda que os homens apresentam cursos superiores completos ou incompleto em relação as mulheres, respectivamente de 18,5% e 8,8% (Brasil, 2024a). Em relação a raça, em 2023, a maioria das pessoas notificadas eram pardas (42,0%) seguidas de brancas (34,6%) e pretas (11,9%) (Brasil, 2024a).

O Gráfico 3 apresenta a taxa de detecção de sífilis adquirida por 100.000 habitantes em 2023, comparando os dados por Unidade Federativa (UF) e respectivas capitais. Observa-se que, em grande parte dos estados, as capitais apresentam taxas de detecção significativamente superior à média estadual, evidenciando uma maior concentração dos casos em áreas urbanas. Destacam-se Santa Catarina, Espírito Santo e Tocantins, cujas capitais registraram taxas acima de 350 por 100.000 habitantes, muito acima da média nacional de 113,8, indicada pela linha pontilhada vermelha.

Gráfico 3 – Taxa de sífilis adquirida por UF e capitais no Brasil (2023)



Fonte: Brasil, 2024a, p. 15

Essa disparidade sugere possíveis desigualdades no acesso ao diagnóstico, maior vigilância epidemiológica nas capitais e diferentes dinâmicas de exposição ao risco. Por outro

lado, estados como Pará, Piauí e Ceará apresentaram as menores taxas tanto nas capitais quanto no estado como um todo. A análise reforça a necessidade de estratégias de prevenção e controle que considerem as especificidades territoriais e ampliem o alcance das ações.

Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil reforça ações de combate à sífilis com campanhas de conscientização e mobilização, com o objetivo de eliminar a doença até o prazo estabelecido. Dentre as ações de combate à sífilis até 2030, estão a certificação de municípios e estados nas boas práticas no combate à sífilis, principalmente à congênita; o fortalecimento do Programa Brasil Saudável, que visa eliminar doenças socialmente determinadas, dentre elas a sífilis congênita; o diagnóstico precoce e tratamento adequado; a prevenção; e as ações de vigilância, que reforçam a importância da vigilância epidemiológica e da notificação compulsória da sífilis adquirida, para monitorar a incidência da doença e direcionar as ações de combate (Brasil, 2024b).

4.3 Principais fatores de risco associados

Os principais fatores de risco para a sífilis são os comportamentos de risco, os fatores sociodemográficos e os fatores relacionados à assistência à saúde. Dentre os comportamentos de risco estão as práticas sexuais de risco. Por exemplo, relações sexuais desprotegidas, múltiplos parceiros sexuais, relações entre parceiros do mesmo sexo homem/homem, relações com pessoas com histórico de IST, principalmente HIV, travestis, mulheres trans e a prostituição. Além disso, pode-se citar como fator de risco o uso de drogas (Kerr, 2009; Szwarcwald, 2009).

A sífilis é uma doença altamente transmissível, e é principalmente propagada por meio de relações sexuais desprotegidas com indivíduos infectados nos estágios primário e secundário. Além disso, a alta rotatividade de parceiros sexuais em grupos de risco também contribui significativamente para a disseminação da infecção (Brignol *et al.*, 2015). A sífilis frequentemente coexiste com outras ISTs, como HIV, o que representa desafios significativos em termos de diagnóstico e gestão. Esses fatores tornam o problema ainda mais crítico e preocupante para autoridades de saúde pública e prestadores de cuidados de saúde (Fajemiroye *et al.*, 2023).

Pessoas que usam drogas ilícitas, como metanfetaminas e outros estimulantes, têm maior tendência a se envolver em comportamentos de risco, como sexo sem proteção e

compartilhamento de agulhas contaminadas. Essas ações aumentam as chances de contrair sífilis, pois deixam a pessoa mais vulnerável nessa situação (Schwanck, 2019). Além disso, estudos de 2021 mostraram que cerca de 60% dos usuários de metanfetamina relataram ter participado de atividades sexuais sem proteção (Fajemiroye *et al.*, 2023). Essa relação entre o uso de drogas e comportamentos de risco contribui para o aumento de até 50% nas taxas de sífilis entre as pessoas afetadas (Lemos *et al.*, 2023).

Entre os fatores sociodemográficos pode-se citar a idade, o sexo, o nível socioeconômico, a localização geográfica e a raça. Os indivíduos com início precoce da vida sexual e menor idade tendem a ter maior incidência de sífilis, devido à menor percepção dos riscos, à impulsividade e à falta de experiência em negociação de sexo seguro (Fajemiroye *et al.*, 2023).

Além disso, pessoas com menor renda e educação formal limitada podem ter acesso precário a serviços de saúde, informação inadequada sobre ISTs e menor poder de negociação para práticas sexuais seguras, o que aumenta o risco de contágio de sífilis (Fajemiroye *et al.*, 2023). As desigualdades socioeconômicas e o acesso limitado aos serviços de saúde tiveram um impacto significativo nas taxas de sífilis em 2021. Nas zonas economicamente desfavorecidas, as taxas de sífilis eram até duas vezes mais elevadas que nas regiões com melhores serviços de saúde e educação (Brasil, 2024b).

A falta de acesso a serviços de saúde adequados, incluindo testagem e tratamento para ISTs, pode atrasar o diagnóstico e o tratamento da sífilis, aumentando o risco de complicações da doença, assim como o diagnóstico tardio e identificação incorreta das lesões sintomáticas. A assistência pré-natal inadequada, com falha na testagem que deve ser realizada a cada trimestre para sífilis e no acompanhamento das gestantes, pode levar à sífilis congênita, uma grave infecção que acomete o bebê durante a gestação ou o parto (Brasil, 2024d).

Os riscos da sífilis no parto vão além de um plano de parto adequado, são a transmissão vertical na qual a sífilis pode ser transmitida da mãe para o bebê durante a gestação, o parto ou a amamentação (Brasil, 2024d). A sífilis congênita é um risco para o bebê, pois, se for infectado, pode apresentar diversas complicações podendo chegar à morte, por isso a profilaxia pós-parto é imprescindível (Brasil, 2024b). A carência de informação em educação em saúde sobre ISTs, pode dificultar a prevenção e o diagnóstico precoce da doença, perpetuando a cadeia de transmissão.

A sífilis pode causar graves consequências para a saúde que se não tratadas podem levar à morte, são elas: Infecções no sistema nervoso central denominadas de neurosífilis em que a bactéria da sífilis atinge o cérebro causando meningovascularite, meningite, Tabes Dorsalis, demência parálitica e até mesmo morte; infecções no coração, como doenças cardíacas e aneurismas e infecções nos ouvidos que leva a perda auditiva gradual assimétrica com surdez neurossensorial bilateral (Avelleira e Bottino, 2006).

Além disso, outras complicações podem ser citadas, como, infecções nos ossos e articulações que podem acarretar a perda da mobilidade (Avelleira e Bottino, 2006). Infecções nos olhos podem acometer qualquer estrutura e levar a cegueira (Furtado *et al.*, 2021). As infecções de pele podem ocasionar lesões graves e desfigurantes (Lemos *et al.*, 2023) e impactos psicológicos devido ao estigma social e medo das complicações graves (Oliveira *et al.*, 1987).

Na sífilis congênita temos como complicações: o parto prematuro (anterior a 37 semanas de gestação), a morte do bebê antes do parto, baixo peso ao nascer, atraso no desenvolvimento, além de problemas neurológicos, ósseos, oculares e de pele que também podem evoluir ao óbito (Avelleira e Bottino, 2006).

Dessa forma, observa-se que os fatores de risco estão interligados, o que reforça a importância da comunicação em saúde como ferramenta necessária para a prevenção da sífilis, em todas as suas formas, e de outras ISTs. Esses fundamentos sustentam a proposta educativa e reforça seu alinhamento com as políticas públicas de saúde e a promoção da prevenção.

5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Esta pesquisa tem natureza exploratória e, os delineamentos adotados são a pesquisa bibliográfica e a pesquisa-ação, conforme a classificação de Gil (2017). Em um primeiro momento foi realizada a revisão bibliográfica através de artigos científicos, documentos oficiais e materiais institucionais nacionais sobre a comunicação em saúde e materiais educativos sobre sífilis. Na segunda parte da pesquisa foi elaborado o folder, com base nas práticas de design instrucional e linguagem acessível. Por fim, o material será distribuído entre os estudantes com o intuito de conscientizá-los, na segunda quinzena de agosto de 2025.

Conforme Gil (2017), a pesquisa bibliográfica é um processo que deve envolver nove etapas: i) escolha do tema; ii) levantamento bibliográfico preliminar; iii) desenvolvimento do problema de pesquisa; iv) desenvolvimento do plano provisório de assunto; v) busca de fontes de pesquisa; vi) leitura do material coletado; vii) fichamento; viii) organização do assunto; ix) redação do texto. A realização deste trabalho seguirá essa ordem de elaboração indicada pelo autor.

A pesquisa-ação envolve a ação do(s) pesquisador(es) envolvido(s), e por isso tem um planejamento mais flexível, conforme explica Gil (2017). Isso acontece porque o pesquisador deverá analisar os grupos interessados (público-alvo) e determinar o melhor momento para ação. Nesse contexto, a dinâmica do grupo pode alterar a ordem do conjunto de ações, ou seja, entre as etapas de pesquisa. De qualquer forma, deverá possuir algumas fases, mesmo que a ordem de ação de cada uma delas possa ser alterada. São elas, conforme Gil (2017): i) fase exploratória; ii) formulação do problema; iii) construção de hipótese; iv) realização do seminário (diretrizes de pesquisa e ação); v) seleção da amostra; vi) coleta de dados; vii) análise e interpretação dos dados; viii) elaboração do plano de ação; ix) divulgação.

A escolha por essas metodologias se justifica pela necessidade de compreender o contexto e as abordagens existentes na literatura sobre a temática da sífilis e da comunicação em saúde, assim como pela intenção de intervir junto ao público-alvo por meio de uma proposta educativa. A pesquisa bibliográfica foi essencial para embasar teoricamente a produção do material, já a pesquisa-ação mostrou-se pertinente por possibilitar a aplicação prática do conhecimento gerado, promovendo uma interação entre pesquisador e público-alvo. Dessa forma, a combinação dessas metodologias permitiu a construção de conhecimento e sua efetiva aplicação, o que é fundamental para alcançar os objetivos deste trabalho.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As ações de educação em saúde são as ações efetivas utilizadas na prevenção e controle das doenças de notificação compulsória dentre essas ISTs, o que inclui a sífilis. Essas ações são realizadas de forma continuada para que a população esteja sempre atenta ao risco que é mitigado com a conscientização em massa (Brasil, 1996). Promover a educação em saúde aliada ao acesso facilitado aos serviços de saúde tem sido uma estratégia central adotada por autoridades globais para diminuir os casos de sífilis (Fajemiroye *et al.*, 2023).

Por isso, neste trabalho, a população-alvo do projeto são os universitários da Faculdade Evangélica de Goianésia. Alunos de Universidade de uma forma geral é uma população diversa e tem um perfil etário abrangente. A conscientização desse público é importante pelo aumento dos casos de sífilis ao longo dos anos e por serem mais fácil de conscientização bem como possíveis multiplicadores.

A comunicação em saúde por meio do uso de um folder educativo pode ajudar a reduzir o estigma e o medo relacionado à sífilis, já que com a desinformação, muitas pessoas podem evitar o diagnóstico e tratamento, ou não buscar ajuda devido ao medo de julgamento. O produto destaca as formas de prevenção, como o uso de preservativos durante as relações sexuais, aborda como a sífilis é transmitida e alerta para a importância da proteção, fornece a identificação dos sintomas com a abordagem das informações sobre os sinais iniciais da sífilis, como feridas indolores (cancros), e outros sintomas nas fases secundária e terciária e até mesmo latente da doença.

Como é possível verificar na Figura 1, o material digital possui linguagem simples e direta, e orienta onde realizar exames de detecção da sífilis, como unidades de saúde, clínicas públicas, incentivando a realização de testes regulares promovendo o diagnóstico precoce e a ampliação do acesso à saúde ao incluir as informações de onde se tratar em áreas de fácil acesso. A informação de que a sífilis é curável com antibióticos e que a adesão ao tratamento evita as complicações da infecção constam no folder para conscientizar a importância de finalizar o tratamento mesmo que os sintomas desapareçam.

A informação desempenha um papel fundamental ao conscientizar o público de que, ao perceberem que podem ter se arriscado de alguma forma, eles se sentem motivados a procurar uma unidade básica de saúde para realizar testes e buscar o tratamento adequado. Dessa forma, o ciclo da doença na cadeia de transmissão é interrompido. Além disso, o público-alvo pode

atuar como multiplicador desse conhecimento, compartilhando o folder recebido com amigos, colegas ou em rodas de conversa. Essa troca de informações ajuda a movimentar um tema que, muitas vezes, permanece parado, promovendo maior conscientização e ações preventivas na comunidade.

Figura 1 – Produto técnico (Folder)



Fonte: autoria própria.

Um folder sobre a sífilis é uma ferramenta essencial para a conscientização, educação e prevenção da doença, ajudando a diminuir o número de casos e a evitar complicações mais graves com a promoção do diagnóstico precoce e ampliação do acesso à saúde, pois incentiva as pessoas a procurarem diagnóstico e tratamento. O produto levou em consideração os aspectos propostos nos objetivos específicos deste trabalho, e como pode-se perceber na imagem, as informações estão publicadas de forma direta e visual, com a seguinte sequência de informações: conceito de sífilis; dados sobre transmissão; informação sobre a importância de

adesão ao tratamento; alerta para a prevenção da sífilis; sintomas da infecção; e dados sobre busca por ajuda (para diagnóstico e tratamento).

A produção e disseminação do folder digital sobre a sífilis, a ser enviado via WhatsApp aos alunos universitários, configurou-se como uma estratégia de intervenção em saúde pública, que segue os princípios da comunicação e educação em saúde. Ao disponibilizar conteúdos de forma didática, o material tem a possibilidade de promover reflexão crítica sobre práticas sexuais seguras e o autocuidado. A escolha do WhatsApp como canal de distribuição possibilita o alcance e a recepção da mensagem, respeitando os hábitos de comunicação do público-alvo e favorecendo o engajamento.

Nesse contexto, o folder mostrou-se uma ferramenta de baixo custo, alta replicabilidade e com possibilidade de impacto potencial, reafirmando a importância das ações educativas e comunicativas como aliadas no enfrentamento da sífilis no ambiente universitário. Assim, conclui-se que iniciativas como esta podem contribuir para a redução da incidência da sífilis entre a população, ao fortalecer o acesso à informação qualificada e fomentar atitudes de prevenção e cuidado com a saúde.

Esse trabalho evidencia a relevância e a necessidade de ampliação de estratégias que combinem campanhas de conscientização, qualificação contínua dos profissionais e a padronização de protocolos de diagnóstico e tratamento, conforme diretrizes do Ministério da Saúde (Brasil, 2024b). Portanto, ao buscar conscientizar universitários sobre a prevenção da sífilis por meio de material educativo de linguagem acessível, este trabalho contribui para essa estratégia de promoção da saúde e redução das desigualdades no acesso à informação.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação respondeu ao problema de pesquisa: “Como conscientizar universitários por meio de um folder educativo?”. O objetivo geral consistiu na elaboração de um material informativo, o folder digital. Os objetivos específicos foram: i) apresentar informações essenciais sobre a sífilis (conceito, transmissão, sintomas, tratamento e prevenção); ii) indicar formas de acesso ao diagnóstico e tratamento; iii) organizar o conteúdo de modo conciso, acessível e visual. Todos esses passos foram atingidos durante a execução dos tópicos anteriores.

A metodologia adotada foi pesquisa bibliográfica e documental, com base em literatura científica e legislação vigente. O trabalho justifica-se a abordagem pela necessidade de atualizar dados sobre a incidência da doença, fatores de risco, políticas públicas e avanços clínicos relacionados ao diagnóstico e tratamento. A educação em saúde figura como estratégia relevante no enfrentamento da sífilis.

O folder educativo é uma forma de comunicação e educação em saúde e pode contribuir para a conscientização dos estudantes universitários, ao promover o acesso a informações seguras e de qualidade. A iniciativa está alinhada às diretrizes do Ministério da Saúde quanto aos princípios da educação em saúde e aos esforços da OMS para a redução da incidência da sífilis. Dessa forma, o material educativo busca contribuir efetivamente para a conscientização dos universitários, ao promover o acesso à informação segura e de qualidade.

Sugere-se, em pesquisas futuras, a replicação do modelo do material produzido em outras populações e a avaliação do impacto do material junto ao público-alvo, com instrumentos que permitam retorno e aprimoramento da proposta. Há a possibilidade de utilização de modelo parecido para distribuição de materiais informativos, além de ser possível medir os impactos dessa ação com os universitários, ao estabelecer, por exemplo, uma forma de retorno do público-alvo sobre o material, através de questionários.

REFERÊNCIAS

- AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 111-126, mar. 2006.
- AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- BAUMANN, L. C.; YLINEN, A. Health Education. *In*: Gellman, M. (ed.). **Encyclopedia of Behavioral Medicine**. New York: Springer, 2017.
- BELDA JUNIOR, W.; SHIRATSU, R; PINTO, V. Abordagens nas doenças sexualmente transmissíveis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 151-159, abr. 2009.
- BRASIL. Conselho Nacional de Secretários da Saúde. **As Conferências Nacionais de Saúde: Evolução e perspectivas**. DF: CONASS, 2009. Disponível em: https://www.conass.org.br/conassdocumenta/cd_18.pdf. Acesso em: 19 out. 2024.
- BRASIL. **Lei nº 13.430, de 13 de abril de 2017**. Institui o Dia Nacional de Combate à Sífilis à Sífilis Congênita. Disponível em: <https://2018/2017/lei/113430.htm>. Acesso em: 19 out. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico: Sífilis 2024**. DF: Ministério da Saúde, 2024a. Disponível em: epidemiologicos/2024/boletim_sifilis_2024_e.pdf/view. Acesso em: 14 nov. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui princípios e diretrizes relacionados à comunicação em saúde no âmbito da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 maio 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais**. DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 18 ago. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório final da 10ª Conferência Nacional de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde reforça ações de combate à sífilis e mira na eliminação da doença até 2030**. DF: Ministério da Saúde, 2024b. Disponível em: <https://combate-a-sifilis-e-mira-na-eliminacao-da-doenca-ate-2030>. Acesso em: 02 nov. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Seminário Integrado da Sífilis: Unindo Forças para a Eliminação**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024c. Disponível em: <https://pesquisadores-debatem-estrategias-para-a-reducao-da-sifilis-adquirida-e-eliminacao-da-sifilis-congenita-no-brasil>. Acesso em: 14 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sífilis: teste rápido e tratamento na gestação**. DF: Ministério da Saúde, 2024d. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/sifilis-teste-rapido-e-tratamento-na-gestacao/>. Acesso em: 12 out. 2024.

BRIGNOL, S. *et al.* Vulnerabilidade no contexto da infecção por HIV e sífilis numa população de homens que fazem sexo com homens (HSH) no Município de Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 5, p. 1-14, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00178313>. Acesso em: 18 ago. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines**. Atlanta: CDC, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2024.

FAJEMIROYE, J. O. *et al.* Advancing syphilis research: Exploring new frontiers in immunology and pharmacological interventions. **Venereology**, New Delhi, v. 2, n. 4, p. 147-163, out. 2023.

FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz). **Importância dos meios de comunicação como ferramenta para educação em saúde**. Rio de Janeiro: IdeiaSUS, 2023.

FURTADO, João M. *et al.* Sífilis ocular. **Survey of Ophthalmology**, Philadelphia, v. 67, n.2, p. 440-462, jun. 2021.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2017

HAYNES, A. M. *et al.* Efficacy of Linezolid on *Treponema pallidum*, the Syphilis Agent: A Preclinical Study. **EBioMedicine**, Amsterdam, v. 65, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721817/>. Acesso em 29 jan. 2025

KERR, L. **Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras**. DF: Ministério da Saúde, 2009.

LEMOS, Lucas Naves; *et al.* As aparições tegumentares da sífilis e sua transcendência na distinção dos estágios clínicos. **Revista FT**, 27 jun. 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/as-aparicoes-tegumentares-da-sifilis-e-sua-transcendencia-na-distincao-dos-estagios-clinicos/>. Acesso em: 12 out. 2024.

MORAES, Alice Ferry de. Informação estratégica para as ações de intervenção social na saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 2041–2048, dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GkHTBFbK747m6bjSrSLbGFr/>. Acesso em: 20 jul. 2025.

OLIVEIRA, M. H. P. *et al.* Reações emocionais dos portadores de doenças sexualmente transmissíveis no momento da confirmação do seu diagnóstico. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 40, n. 1, p. 38-42, jan./fev./mar. 1987. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/PrbwXYDg9Qgs6FKhMzyR5kx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **ONU alerta para aumento da sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis no mundo**. Nova Iorque: ONU, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Carta de Ottawa para a Promoção da Saúde**. Ottawa: OMS, 1986.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Declaração de Alma-Ata:** Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, Alma-Ata, URSS, 6 a 12 de setembro de 1978. Genebra: OMS, 1978. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_alma_ata.pdf. Acesso em: 19 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **OPAS e Unitaids fortalecem parceria para eliminar doenças transmissíveis das Américas.** Washington, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-5-2024-opas-e-unitaid-fortalecem-parceria-para-eliminar-doencas-transmissiveis-das>. Acesso em: 05 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Educación para la salud: un enfoque integral.** Washington: OPS, 1995.

PIMENTEL, V. R. de M.; SOUSA, M. F. de.; MENDONÇA, A. V. M. Comunicação em saúde e promoção da saúde: contribuições e desafios, sob o olhar dos profissionais da Estratégia Saúde da Família. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 3, 2022.

SCHMIDT, R. *et al.* Resurgence of Syphilis in the United States: An Assessment of Contributing Factors. **Infectious Diseases Research and Treatment**, Auckland, v. 12, p. 1-9, out. 2019.

SCHWANCK, J. **Associações entre o uso de álcool e drogas ilícitas e as infecções sexualmente transmissíveis HIV e sífilis: uma revisão integrativa.** 2019. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Saúde Pública) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Social, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/202718>. Acesso em: 18 ago. 2024.

SZWARCWALD, C. L. **Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil.** DF: Ministério da Saúde, 2009. Relatório Técnico.

TEIXEIRA, J. A. Comunicação em saúde: relação técnicos de saúde-utentes. **Análise Psicológica**, Lisboa, v. 22, n. 3, p. 615-620, 2004.

APÊNDICE 1 – FOLDER EDUCATIVO PRODUZIDO NA DISSERTAÇÃO



SÍFILIS

NÃO CUSTA LEMBRAR

Causada pelo *Treponema pallidum*, a sífilis é uma Infecção Sexualmente Transmissível que oferece graves riscos à saúde. Pode ser transmitida por relação sexual sem camisinha com uma pessoa com sífilis ou ser transmitida para a criança durante a gestação ou parto.

ATENÇÃO
TESTE, TRATE e NÃO PASSE
Use o preservativo
Tem cura se tratada a tempo

Procure diagnóstico numa unidade de saúde pública, é rápido, prático e gratuito.

Mais informações, disque saúde 136 ou acesse gov.br/saude

SINTOMAS

Ferida, geralmente única, que não dói, não coça, não arde e não tem pus. Manchas no corpo, principalmente nas palmas das mãos e planta dos pés. Pode não aparecer sinais e sintomas. Lesões cutâneas, cardiovasculares, neurológicas e ósseas.

UniEVANGÉLICA
UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
Cláudia C. Teixeira | Osmar Nascimento Silva

APÊNDICE 2 – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO



Review

Advancing Syphilis Research: Exploring New Frontiers in Immunology and Pharmacological Interventions

James Oluwagbamigbe Fajemiroye ^{1,2}, Andre Luis Elias Moreira ³, Célia Regina Malveste Ito ⁴, Elson Alves Costa ², Rafaela Misael Queiroz ², Ogbu John Ihayi ², Caroline Vitória Moreira ², Rafael Fernandes Costa ¹, Claudia Carneiro Teixeira ¹, Miguel Júnior Sordi Bortolini ⁵ and Osmar Nascimento Silva ^{1,*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas, Universidade Evangélica de Goiás, Goiás 75083-515, Brazil; jamesfajemiroye@ueg.br (J.O.F.); rafael.costa@ueg.br (R.F.C.); cadiaceteixeira@gmail.com (C.C.T.)

² Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiás 74001-970, Brazil; xico@ufg.br (E.A.C.); rafaelamq@gmail.com (R.M.Q.); ogbu1john@gmail.com (O.J.I.); caroline.vitoria@discente.ufg.br (C.V.M.)

³ Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biological Sciences, Universidade Federal de Goiás, Goiás 74690-900, Brazil; andre.bis.br@gmail.com

⁴ Microorganism Biotechnology Laboratory of Institute of Tropical Pathology and Public Health, Universidade Federal de Goiás, Goiás 74605-080, Brazil; celia.ito@ufg.br

⁵ Laboratory of Translational Immunology, Health and Sports Sciences Center, Universidade Federal do Acre, Acre 69925-900, Brazil; miguel.bortolini@ufac.br

* Correspondence: osmar.silva@catolica.edu.br; Tel.: +55-61999382768

Abstract: In recent years, the global resurgence of syphilis has posed significant challenges to public health. This sexually transmitted infection, caused by the bacterium *Treponema pallidum*, can have severe consequences if left untreated, including neurological and cardiovascular complications. Diagnosing syphilis is complex due to its diverse clinical presentations, necessitating a multifaceted approach, including serological, molecular, and direct techniques such as dark-field microscopy. Penicillin remains the primary and effective treatment, but emerging macrolide-resistant strains have spurred investigations into alternative antibiotics. Syphilis vaccine development faces unique hurdles, yet promising strategies are under investigation. Targeted prevention strategies focus on high-risk populations such as men who have sex with men, pregnant women, and individuals with multiple sexual partners. The integration of syphilis services into primary healthcare enhances accessibility, early detection, and treatment. Innovative point-of-care diagnostics offer rapid, sensitive testing, while ongoing vaccine research holds the potential for long-term prevention. Addressing the global burden of syphilis requires a multifaceted approach, encompassing immunological advancements, innovative diagnostics, targeted prevention, and primary healthcare integration. Collaborative efforts between governments, healthcare systems, researchers, and communities are essential to effectively combat syphilis, striving toward a syphilis-free future that promotes better sexual health and overall well-being.

Keywords: disease management; epidemiology; immune response; global health; syphilis treatment



Citation: Fajemiroye, J.O.; Moreira, A.L.E.; Ito, C.R.M.; Costa, E.A.; Queiroz, R.M.; Ihayi, O.J.; Moreira, C.V.; Costa, R.F.; Teixeira, C.C.; Bortolini, M.J.S.; et al. Advancing Syphilis Research: Exploring New Frontiers in Immunology and Pharmacological Interventions. *Venereology* **2023**, *2*, 147–163. <https://doi.org/10.3390/venereology2040013>

Academic Editors: Jack C. Szepietowski and Michael Ross

Received: 22 August 2023

Revised: 1 October 2023

Accepted: 8 October 2023

Published: 22 October 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Syphilis, caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, is a re-emerging global public health concern. The etiologic agent, *T. pallidum* subsp. *pallidum*, is one of several subspecies within the *T. pallidum* complex, which also includes *T. pallidum* subsp. *endemicum*, *T. pallidum* subsp. *pertenue*, and *T. pallidum* subsp. *carateum*. To avoid confusion and accurately identify the causative agent of syphilis, we will consistently refer to it as *T. pallidum* subsp. *pallidum* throughout this manuscript, in accordance with the nomenclature guidelines for pathogen names [1].

Despite considerable progress in understanding the disease over the years, challenges in effectively controlling and eradicating syphilis still persist [2]. The emergence of

1. Introduction

Syphilis, caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, is a re-emerging global public health concern. The etiologic agent, *T. pallidum* subsp. *pallidum*, is one of several subspecies within the *T. pallidum* complex, which also includes *T. pallidum* subsp. *endemicum*, *T. pallidum* subsp. *pertenue*, and *T. pallidum* subsp. *carateum*. To avoid confusion and accurately identify the causative agent of syphilis, we will consistently refer to it as *T. pallidum* subsp. *pallidum* throughout this manuscript, in accordance with the nomenclature guidelines for pathogen names [1].

Despite considerable progress in understanding the disease over the years, challenges in effectively controlling and eradicating syphilis still persist [2]. The emergence of antibiotic-resistant

strains, complex immunological interactions, and the lack of an effective vaccine underscore the need for innovative research to address this longstanding public health issue [3,4]. Furthermore, recent publications have shed new light on the epidemiology of syphilis and its interactions with other infectious diseases, particularly in people living with HIV [5].

Immunology plays a pivotal role in syphilis research, as understanding the intricate interplay between the host immune response and *T. pallidum* infection is essential for identifying novel diagnostic methods, developing effective vaccines, and designing targeted immunotherapies [6]. Unravelling the mechanisms by which the bacterium evades the host's immune defenses and manipulates the inflammatory response is critical for devising strategies to curtail disease progression [7,8].

In parallel, pharmacological interventions are being explored to complement traditional antibiotic treatments and address challenges posed by antibiotic resistance. Novel drug targets are being identified through an in-depth understanding of the bacterium's pathogenesis, metabolism, and interactions with the host. This quest for new pharmacological avenues aims to identify agents that can disrupt the bacterium's survival mechanisms, halt disease progression, and potentially eradicate latent infections [9–11].

This article serves as a comprehensive review, providing an in-depth exploration of the latest advancements in syphilis research, focusing on cutting-edge developments in immunology and pharmacology. Within these pages, we delve into the ongoing efforts of scientists who relentlessly strive to address unanswered questions, refine existing approaches, and propel the field forward. Our review places a particular emphasis on the profound implications of a comprehensive understanding of immunological responses and the emergence of novel pharmacological interventions. Ultimately, the goal is to explore potential strategies that can effectively curb the global burden of syphilis and pave the way for its control and eradication.

2. Epidemiology of Syphilis: Current Trends and Future Challenges

Syphilis is a disease with a complex progression involving several distinct phases, each with specific clinical characteristics. These phases play a fundamental role in the epidemiology of syphilis as they affect disease transmission, detection, and management. In the primary stage of syphilis, the initial infection occurs after exposure to *T. pallidum*. The most characteristic symptom of this stage is the formation of a hard sore at the site of infection. This sore, known as a hard chancre, is a painless ulcer that typically develops on the genital organs, anus, mouth, or another area where the bacterium entered the body. The presence of the hard chancre is highly suggestive of primary syphilis. However,

it is important to note that not all patients develop a hard chancre, making early identification of syphilis a challenge in some cases [12–15].

The secondary stage of syphilis occurs a few weeks after the disappearance of the primary hard chancre. During this stage, the disease becomes systemic, affecting the entire body. Symptoms can include various skin rashes, typically non-itchy, fever, malaise, sore throat, hair loss, muscle aches, and other flu-like symptoms. The diversity of clinical manifestations in secondary syphilis can make its recognition challenging, and it is crucial for healthcare professionals to be aware of these symptoms for accurate diagnosis [12,15,16].

After the secondary stage, syphilis can enter a latent period. During this phase, the patient does not exhibit visible symptoms of the disease, making it asymptomatic. Latent syphilis can be further divided into early latent (less than one year after the initial infection) and late latent (more than one year after the initial infection). While symptoms are absent, the *T. pallidum* bacterium continues to multiply in the body. The latent stage is relevant to the epidemiology of syphilis as latent patients can be asymptomatic carriers and potential sources of transmission [12–14,17].

Tertiary syphilis is the most severe phase of the disease and can develop after a variable period, even decades from the initial infection. During this stage, severe damage occurs to internal organs, including the heart, brain, eyes, bones, and blood vessels [13,14]. Symptoms of tertiary syphilis can vary widely, depending on the affected organs. Additionally, tertiary syphilis can lead to serious complications such as arterial aneurysms, cardiovascular disease, neurological impairment, blindness, and other debilitating health problems [12,18,19].

It is important to acknowledge that syphilis encompasses several phases, some of which can be asymptomatic or present mild symptoms that may go unnoticed. This complicates the collection of accurate data. In 2021, approximately 30% of primary syphilis cases were asymptomatic, and 25% of secondary syphilis cases presented with mild symptoms that often went undiagnosed. The absence of early diagnosis can lead to ongoing transmission, further aggravating the spread of the disease [3,5].

A detailed understanding of these syphilis stages is essential for early diagnosis and effective treatment. Early detection and intervention in the primary and secondary stages are crucial to prevent progression to tertiary syphilis and to interrupt the transmission chain. Therefore, the epidemiology of syphilis should consider not only incidence but also the disease stage to develop effective control strategies [13,20].

2.1. Immunology and Pathogenesis of Syphilis

The interaction between *T. pallidum* and the host's immune system plays a pivotal role in the progression of syphilis. Understanding the immunological responses and pathogenic mechanisms involved is crucial for comprehending the disease's complexity [21]. Syphilis is unique in its ability to evade the immune system. *T. pallidum*, the causative bacterium, has evolved sophisticated strategies to evade detection. These include altering its surface antigens, limiting its exposure to the host's immune cells, and suppressing the immune response. This bacterium's remarkable capacity to avoid detection is further exemplified by its ability to alter surface antigens, limit exposure to the host's immune cells, and suppress immune responses [22,23].

One of the key mechanisms by which *T. pallidum* evades the host's immune system is through antigenic variation of its surface proteins. This variation makes it challenging for the host's immune system to recognize and target the bacterium effectively. Moreover, it contributes to the chronicity of syphilis, allowing the pathogen to persist in the host for extended periods without clearance [24,25].

The interaction between the bacterium and the host's immune system significantly impacts the severity of syphilis symptoms. In some cases, an effective immune response can lead to the control of the infection and milder clinical manifestations. Conversely, an inadequate or dysregulated immune response may result in more severe and widespread symptoms [22,26]. The immunological aspects of syphilis also influence the effectiveness of treatment. The bactericidal action of antibiotics, such as penicillin, relies partly on the host's immune system to help clear the bacteria. Therefore, an intact and appropriately functioning immune response is essential for successful treatment outcomes [27,28].

T. pallidum has evolved to persist within the host, often for years or even decades, by evading immune clearance. This persistence contributes to the disease's chronic nature and underscores the importance of ongoing research to better understand the mechanisms behind the bacterium's ability to hide from the immune system [29,30]. Investigating the immunological responses and pathogenesis of syphilis is critical for the development of improved diagnostics and treatments. Understanding how *T. pallidum* manipulates the immune system provides insights into potential therapeutic targets and strategies to enhance the host's ability to clear the infection [6,31].

In summary, the interplay between *T. pallidum* and the host's immune system is a dynamic and complex aspect of syphilis pathogenesis [32]. The pathogen's ability to evade detection and influence the immune response has significant implications for the course of the disease, severity of symptoms, and treatment outcomes. Further research into these immunological mechanisms is

essential to advance our understanding of syphilis and develop more effective strategies for its prevention and control [3,23].

2.2. Risk Factors

Syphilis is not limited to the key populations mentioned earlier, such as men who have sex with men (MSM), reproductive-age women, and pregnant women. To fully understand the risk factors associated with syphilis, it is crucial to explore various dimensions [33,34].

Epidemiological studies reveal that individuals engaged in high-risk behaviors, including unprotected sex and multiple sexual partners, are at greater risk of contracting syphilis. A national (USA) analysis of sexual health data indicated that approximately 1 in 4 syphilis cases in 2021 was related to unprotected sex with multiple partners. Additionally, about 40% of syphilis cases in young adults in the same year were associated with high-risk sexual behaviors [15,34,35].

Alarming, we observed an increase of up to 50% in syphilis rates among individuals with substance use disorders, especially those using methamphetamine and other stimulants, between 2020 and 2021. Substance use can be linked to high-risk sexual behaviors, contributing to the spread of syphilis. For instance, studies conducted in 2021 showed that 60% of methamphetamine users reported engaging in unprotected sexual practices in a recent period [36–38].

Socioeconomic inequalities and limited access to healthcare services continued to have a significant impact on syphilis rates in 2021. In economically disadvantaged areas, syphilis rates were up to twice as high as in regions with better healthcare services and education [13,39,40]. A study conducted in a low-income area found that the syphilis rate was 2.5 times higher than in more prosperous areas in the same year [41,42].

Syphilis often coexists with other sexually transmitted infections (STIs), such as HIV, presenting significant challenges in terms of both diagnosis and management. Coinfection with these diseases can exacerbate health risks and transmission, making it a critical concern for public health officials and healthcare providers [43]. It became increasingly evident that individuals living with HIV faced a markedly elevated risk of contracting syphilis, thereby ushering in a formidable challenge at the intersection of these two infections. This worrisome synergy between HIV and syphilis not only imposed a substantial health burden on affected individuals but also placed immense pressure on healthcare systems around the world [44,45].

The findings from these studies demonstrated that, in 2021, the coinfection rate of syphilis among people living with HIV reached alarming levels. In particular, some high-risk populations reported coinfection rates exceeding 20% during that year. This stark increase in coinfection rates

raised critical questions about the dynamics of these two sexually transmitted infections, suggesting a complex interplay between them. Understanding the factors driving this epidemiological shift, such as changes in sexual behaviors, disparities in healthcare access, and the potential impact of preventive measures, became paramount in the context of public health.

The incidence of syphilis in 2021 was a matter of concern, with an increase of 10% reported globally compared to the previous year. Particularly concerning was the surge in cases among key populations, including MSM and pregnant women, with an increase of 15% during the same period [2,34]. These statistics reflect the urgent need for targeted public health interventions to curb transmission and prevent adverse outcomes, such as congenital syphilis.

Prevalence, representing the total number of individuals with syphilis within a given population at a specific time, continued to be a significant concern in 2021. High prevalence rates suggested a substantial burden of the disease within populations with limited access to healthcare services and sexual health education. Identifying at-risk populations remained essential for effective syphilis control and prevention strategies [33,34].

Accurate epidemiological data on syphilis remained challenging to obtain in 2021 due to several factors [3]. Underreporting of cases, especially in resource-limited settings, led to an underestimation of the true burden of the disease. Furthermore, asymptomatic or mildly symptomatic cases often went undetected, resulting in delayed diagnosis and continued transmission [26,29,46].

Despite these challenges, ongoing efforts by the WHO and other health organizations aimed to strengthen syphilis surveillance systems and improve data collection in 2021. These efforts provided a more comprehensive understanding of the epidemiology and enabled evidence-based interventions [47,48].

The epidemiology of syphilis, characterized by varying incidence and prevalence rates, continued to highlight the need for robust surveillance and targeted public health interventions in 2021 [2,47,49]. Analyzing data from authoritative sources, such as the WHO, provided valuable insights into current trends, at-risk populations, and challenges faced in syphilis control. Implementing evidence-based strategies, promoting sexual health education, and ensuring accessible healthcare services remained key actions for global health authorities to reduce the incidence and prevalence of syphilis and its associated burden on public health [48,50,51].

3. Diagnosis of Syphilis: Advances and Challenges

Syphilis symptoms are not always readily apparent, and the disease often presents diagnostic challenges. Diagnosis relies on a combination of the patient's clinical and sexual history, physical examinations, laboratory tests, and, in some cases, radiological examinations [13].

*3.1. Direct Tests for *T. pallidum* Detection*

Diagnosing primary syphilis can be particularly challenging because not all chancres are externally visible. Some chancres may occur in anatomical sites such as the mouth, anus, or vagina, making them difficult to detect through routine physical examinations. In cases where chancres are visible, the diagnosis of primary syphilis is relatively straightforward [13].

One of the direct tests used for *T. pallidum* detection is the dark-field microscopy test. This technique allows for the visualization of the spiral morphology of *T. pallidum* in primary syphilis chancres and boasts a sensitivity ranging from 71% to 100%. However, it is worth noting that only a limited number of bacteria is typically found in smears from the sore due to the rapid and spontaneous healing of primary chancres [52–54]. Another direct test is the fluorescent antibody staining technique, which detects pathogenic *T. pallidum* through an antigen-antibody reaction. This method is suitable for various sample types, including lesions, concentrated fluids, and tissue brushes. The specificity of this test depends on the type of antibody used [55–57].

*3.2. Serological Tests for Detection of Antibodies against *T. pallidum**

Serological tests play a pivotal role in diagnosing syphilis by detecting antibodies produced in response to *T. pallidum* infection. These tests are widely used due to their effectiveness, simplicity, speed, and cost-effectiveness. However, it is important to recognize the variations among different serological tests, including non-treponemal tests (NTT) and treponemal tests (TT) [13,30].

3.2.1. Non-Treponemal Tests (NTT) Limitations, including Special Populations

Non-treponemal tests (NTT), such as the rapid plasma reagin (RPR) test, are invaluable tools for syphilis screening due to their simplicity, speed, and cost-effectiveness. However, it is essential to recognize their limitations, especially in certain special populations, such as individuals living with HIV (PLWH) [58,59].

NTTs quantify immunoglobulin M or G anti-lipid antibodies produced in response to material released by host cells or cardiolipin from *T. pallidum* [60]. Despite their widespread use, NTTs, including the RPR, may exhibit reduced sensitivity, particularly in cases with low titers [61]. Additionally, false-positive results can occur in specific conditions [62].

In the context of PLWH, several studies have shed light on the potential challenges associated with NTTs in syphilis diagnosis. Notably, PLWH coinfecting with syphilis may exhibit specific serological profiles that can complicate the interpretation of NTT results [43,63]. One crucial consideration is the phenomenon known as “serofast status” [3].

In some PLWH coinfecting with syphilis, despite appropriate treatment, their NTT results may remain reactive for prolonged periods, even when there is no evidence of active syphilis infection. This phenomenon has raised concerns about the reliability of NTTs in distinguishing between active and treated infections in this population [64].

Another challenge in PLWH is the identification of “serological non-responders”. These individuals may have a delayed or blunted antibody response to *T. pallidum* infection, leading to false-negative NTT results. This delay in seroconversion can further complicate the timely diagnosis of syphilis in PLWH [3,64].

Understanding the limitations of NTTs in PLWH is critical for appropriate syphilis management. Healthcare providers need to consider the possibility of serofast status or serological non-responders in this population when interpreting NTT results [65].

In such cases, complementary tests, including treponemal tests (TT), molecular techniques, or clinical evaluation, may be necessary to confirm or rule out active syphilis infection [13]. Additionally, close monitoring and a thorough clinical history, including sexual behaviors and previous syphilis treatments, are essential to make informed decisions regarding syphilis diagnosis and treatment in PLWH [3,14,43].

While NTTs are valuable tools for syphilis screening, their limitations, especially in special populations such as PLWH, should be recognized. Serofast status and serological non-responder profiles may complicate the interpretation of NTT results, highlighting the importance of a comprehensive diagnostic approach in syphilis management [54,64,66].

3.2.2. Authorized Tests: aRPR and RPR-S

Among the authorized tests, two noteworthy options are Mediate automated RPR (aRPR) and Sekure rapid plasma reagin (RPR-S), both developed by Sekisui Diagnostics [67]. These tests offer the advantage of automation, potentially streamlining the diagnostic process. However, it is essential to consider their specific characteristics. While Mediate automated RPR (aRPR) provides automation benefits, it is important to note that it has been associated with a limitation—poor sensitivity in cases with low titers [61].

This suggests that aRPR may not be as effective in detecting syphilis in its early stages or in individuals with lower antibody levels. It is particularly important to consider these limitations when dealing with critical key populations, such as sex workers, who may be at increased risk of syphilis but could present with varying antibody levels. Sekure rapid plasma reagin (RPR-S) offers the advantage of rapid results, but its sensitivity and accuracy may require improvement before it can be considered a reliable tool for diagnosing syphilis and evaluating treatment efficacy in clinical practice [62]. Therefore, cautious consideration of its use is warranted.

3.3. *Treponemal Tests for Detection of Antibodies*

Treponemal tests (TTs) are highly sensitive and are particularly effective in later stages of syphilis. They include the absorbed fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS), *T. pallidum* particle agglutination, *T. pallidum* particle agglutination assay (TPHA), enzyme immunoassay (EIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and chemiluminescence immunoassay (CLIA). These tests detect antibodies against *T. pallidum* proteins [54].

3.4. *Molecular Techniques and Mass Spectrometry*

Molecular techniques, such as the nucleic acid amplification technique (NAATs), aim to detect *T. pallidum* infection, with sensitivity and specificity varying based on the stage of syphilis and the specific molecular method employed. Routine molecular methods include conventional PCR, nested PCR (nPCR), real-time PCR (qPCR), reverse transcription PCR (RT-PCR), and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay [54].

Another method for syphilis detection is mass spectrometry (MS), although it is rarely used in clinical laboratories due to time-consuming data analysis and expensive equipment. This test identifies proteins associated with *T. pallidum* using a technique in which chemical compounds are ionized into molecules, and the mass-to-charge ratio (m/z) is measured [68]. However, it is important to note that m/z results alone do not have direct diagnostic significance for the disease. They need to be correlated with other data analyses to obtain clinically relevant information.

4. **Pharmacological Interventions**

Syphilis treatment has undergone significant transformations over the years. In the past, patients were subjected to prolonged treatment regimens involving arsenic and toxic compounds. However, these treatments often resulted in treatment failure, accompanied by periodic and sporadic outbreaks [20,69].

The pivotal moment in the treatment of syphilis came with the discovery of *T. pallidum*'s susceptibility to penicillin in 1943. This breakthrough redefined the approach to syphilis treatment,

shifting from toxic compounds to antibiotics [69]. The widespread use of penicillin led to a substantial decrease in syphilis cases, marking a significant improvement in syphilis control over the past five decades, especially when compared to the pre-penicillin era [70].

4.1. Penicillin: The Cornerstone of Syphilis Treatment

In the treatment of syphilis, penicillin remains the primary and most effective antimicrobial agent. Penicillin is considered treponemicidal, even at substantially lower concentrations than those required in in vitro tests, which typically demand 0.36 mg/L. This characteristic makes penicillin the prominent therapeutic choice in combating *T. pallidum*, the causative agent of syphilis. It is important to note that while syphilis can progress to tertiary syphilis if left untreated, it is not an inevitable outcome. In fact, less than 30% of syphilis cases progress to the tertiary stage. The number of bacterial generation times (30–33 h) necessitates a treatment duration of 7–10 days to maintain treponemicidal activity [13,20].

For specific cases, particularly those involving the central nervous system (CNS) and the cerebrospinal fluid (CSF), where the potential persistence of treponemes and the risk of relapses are significant concerns, an extended treatment duration or the administration of long-acting benzathine penicillin G (BPG) at 2.4 million units is recommended. This prolonged presence of treponemicidal penicillin in the bloodstream is crucial for preventing neurosyphilis or relapses in the CNS [13,20].

4.2. Alternative Antibiotics and DoxyPrEP

While penicillin remains the gold standard, some patients may have allergies or other contraindications that limit its use. In such cases, alternative antibiotics are considered [71]. Among these alternatives, oral amoxicillin in association with probenecid has shown efficacy in achieving treponemicidal drug levels within the CSF [72]. Additionally, newer anti-treponemal antibiotics such as extended-spectrum cephalosporins (ESC), such as ceftriaxone, administered intramuscularly or intravenously, have been explored (Figure 1) [73,74].

One notable development in the context of syphilis treatment is the use of doxycycline pre-exposure prophylaxis (DoxyPrEP). DoxyPrEP has gained attention as a potential option, particularly for individuals who may have contraindications to penicillin treatment. Including DoxyPrEP in the discussion, we acknowledge the importance of alternative approaches to syphilis treatment and prevention. However, it is essential to note that the effectiveness of DoxyPrEP may vary based on the specific patient population and their risk factors for syphilis [75,76].

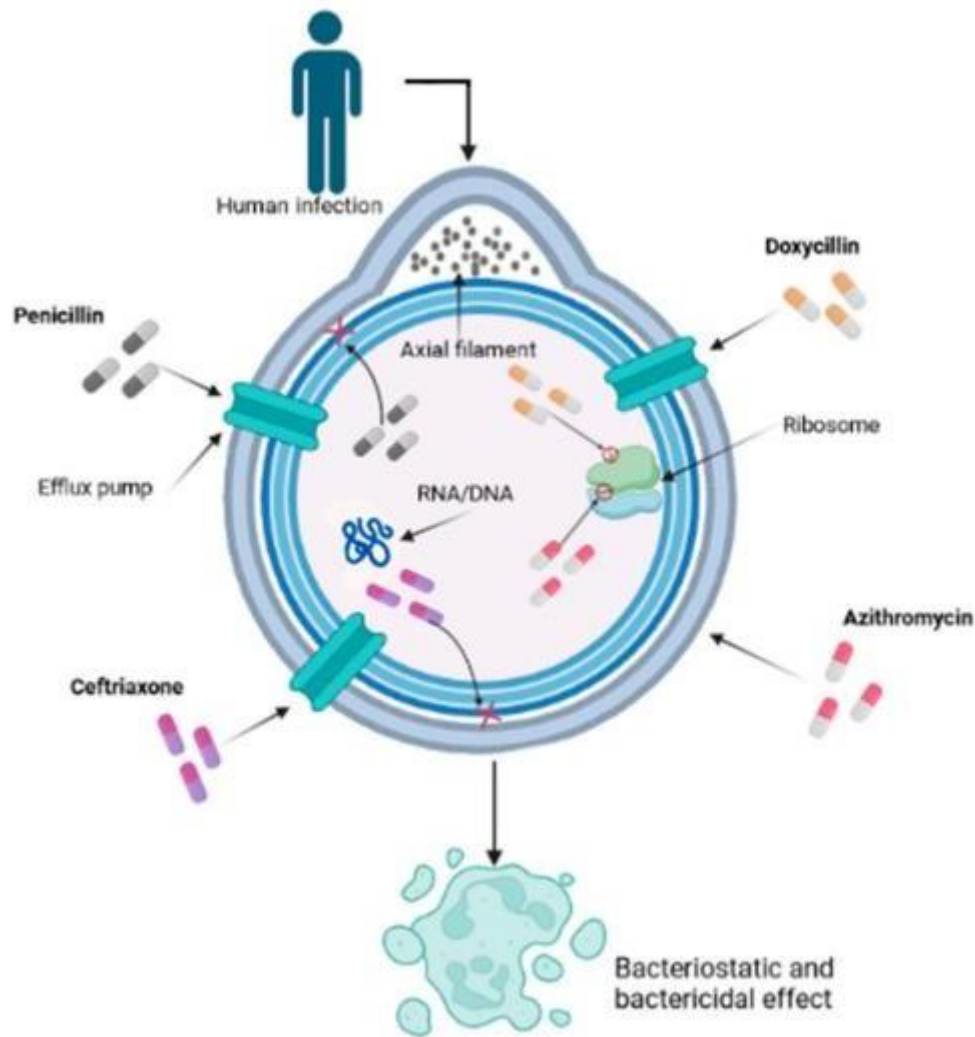


Figure 1. Mechanism of action of various antibiotics on *Treponema pallidum* used for syphilis treatment. This cross-section allows us to visualize the inner workings of the bacterial cell, shedding light on its interactions and vital components within the context of the infection process. The intricate mechanism by which various antibiotics, notably penicillin, doxycycline, ceftriaxone, and azithromycin, play pivotal roles in combating the infection caused by *T. pallidum*, is a nuanced interplay at the forefront of scientific understanding. Penicillin, functioning as a β -lactam compound, disrupts the transpeptidase mediated synthesis via cross-linking of peptidoglycan, thereby undermining the structural integrity of the cell wall and culminating in bacterial lysis. Doxycycline, classified as a tetracycline derivative, exerts its influence by suppressing protein translation through binding to the 30S subunit of the bacterial ribosome, thereby obstructing the intricate assembly of the translation complex. Ceftriaxone, a member of the cephalosporin class, further augments the multifaceted approach by targeting the bacterial cell wall, thwarting transpeptidase activity, and thereby weakening the structural robustness. In parallel, azithromycin, a representative of the

macrolide family, exerts its effect by inhibiting bacterial protein synthesis through impeding the translocation process of the 50S ribosomal subunit, further contributing to the orchestrated disruption of essential bacterial processes.

4.3. Azithromycin Resistance in Syphilis

Syphilis treatment strategies have evolved significantly over the years, with penicillin remaining the primary and most effective antimicrobial agent. However, it is crucial to acknowledge the emergence of azithromycin-resistant syphilis as a concern within the pharmacological landscape [20].

Recent reports have indicated cases of syphilis that do not respond effectively to azithromycin, a macrolide antibiotic that has been used as an alternative treatment option, especially in cases of penicillin allergy. Azithromycin resistance poses a challenge to the management of syphilis, as it limits the available treatment options and may result in treatment failures [73–75].

The WHO recommends the use of azithromycin for syphilis treatment only in settings where the prevalence of macrolide-resistant *T. pallidum* is known to be very low [72]. However, the emergence of resistant strains highlights the importance of continuous surveillance and monitoring of syphilis treatment outcomes.

Future research and pharmacological interventions should focus on addressing azithromycin-resistant syphilis, exploring alternative treatment options, and developing strategies to combat this emerging challenge. This includes studying the mechanisms of resistance, optimizing treatment regimens, and evaluating the efficacy of new antibiotics or combination therapies to ensure effective management of syphilis in the face of evolving resistance patterns [10,77].

By addressing azithromycin resistance within the context of pharmacological interventions, healthcare providers and researchers can work together to develop more effective treatment strategies and mitigate the impact of drug-resistant syphilis strains.

4.4. Challenges and Future Directions in Syphilis Treatment

The challenges associated with developing new antibiotics and vaccines for syphilis treatment are multifaceted. *T. pallidum*'s unique characteristics, such as its inability to be cultured in a lab setting, the scarcity of experimental models, and high research costs, pose significant obstacles [34]. Recent studies have explored the susceptibility of *T. pallidum* to alternative antibiotics such as linezolid, moxifloxacin, and clofazimine, offering promise for potential candidates in human clinical trials [78,79].

The ongoing development of new antibiotics, along with the pursuit of effective vaccines, offers hope for expanding therapeutic options and improving the outlook for syphilis treatment. Achieving this goal requires a comprehensive understanding of the immune system's role, a thorough assessment of the severity of syphilis-related diseases, the selection of antimicrobials with the correct spectrum of action, determination of optimal dosages, treatment durations, and assessing overall efficacy [22,27,73].

5. Future Approaches in Syphilis Prevention and Control

Syphilis remains a global public health concern, necessitating continuous efforts to develop innovative strategies for prevention and control [13]. As the incidence of syphilis continues to rise in certain populations, there is an urgent need to explore new approaches to combat this sexually transmitted infection (STI). In this section, we discuss potential future approaches in syphilis prevention and control, focusing on various aspects of research and intervention.

5.1. Development of Effective Vaccines

Researchers are continually exploring innovative vaccine formulations to enhance the immunogenicity and efficacy of syphilis vaccines. This includes investigating different adjuvants, delivery systems, and antigen combinations to elicit a robust and long-lasting immune response. Promising results have been obtained in preclinical studies with new adjuvants and delivery platforms, offering opportunities for more effective vaccine candidates in the future [76,80], such as the proteins endoflagella, FlaB3, Gpd, Tp92 (BamA), Tp0136, Tp0751, TprI, TprK, and TprF1 [81,82]. The development of a syphilis vaccine poses unique challenges due to the complex nature of the *T. pallidum* bacterium, which is the causative agent of syphilis [76,83]. Understanding the mechanisms of immune evasion employed by the bacterium is essential in guiding vaccine design. Researchers must address the antigenic variation of *T. pallidum* to ensure broad protection against different strains of the pathogen [84].

The focus of developing a syphilis vaccine has evolved over the past decade or so. Initially, efforts were aimed at stimulating a protective humoral response, involving opsonic antibodies, to target and eliminate *T. pallidum* through phagocytosis. For instance, in a study from 2006, Cullen and Cameron explored various *T. pallidum* vaccine approaches, including whole-cell, subunit, and non-protein carbohydrate antigens, which showed promise in facilitating 'opsonophagocytosis' [85]. In a significant publication in 2011, Carlson et al. presented a perspective on the clinical course of syphilis, suggesting that it hinges on the delicate balance between delayed-type hypersensitivity (DTH) and humoral immunity against *T. pallidum*. They proposed that a robust DTH response initially clears the organism from the body, while a strong humoral response later on may lead to 'prolonged infection

and progression to tertiary disease' [22]. They concluded that an effective syphilis vaccine should be oriented towards enhancing the DTH response, which could potentially be bolstered by incorporating BCG into the vaccine formulation. Finally, in 2014, Cameron and Lukehart underscored the significance of a comprehensive approach to vaccine development, one that encompasses both the DTH response and opsonic antibodies/phagocytosis [76]. Consequently, the current landscape does not exhibit a consensus on the creation of an effective syphilis vaccine [86].

As the target population for a syphilis vaccine may differ from that of other STI vaccines, considerations must be given to factors such as age, gender, and risk behaviors. Determining the optimal age for vaccination, identifying high-risk groups, and tailoring the vaccine to address specific transmission patterns are critical aspects of designing an effective vaccination strategy [83,87].

While there is currently no available vaccine for syphilis, it is important to emphasize that, when a successful vaccine candidate is identified, overcoming logistical and financial barriers in vaccine distribution and uptake will be crucial to ensure equitable protection against syphilis. The development of an effective syphilis vaccine is a complex yet vital endeavor to combat the growing burden of this sexually transmitted infection [83]. Advances in vaccine formulation, understanding the challenges in vaccine design, considerations for target populations, ethical and safety aspects, collaboration, cross-protection potential, integration with existing control strategies, and vaccine implementation are all critical factors that deserve attention in syphilis vaccine research. A successful vaccine holds the promise of transforming syphilis prevention and control efforts, ultimately contributing to improved global sexual health outcomes [76,83,84].

5.2. Innovative Point-of-Care Diagnostics

Early and accurate diagnosis of syphilis is crucial for timely treatment and prevention of further transmission. Future approaches in syphilis diagnostics involve the development of innovative point-of-care tests that are rapid, sensitive, and easy to use. A notable example of this advancement is the development of a highly sensitive molecular assay capable of detecting *T. pallidum* DNA in clinical samples [88]. This innovative diagnostic tool not only offers greater accuracy but also enables the detection of the bacterium in the early stages of infection, facilitating timely intervention. Additionally, an innovative multiplex immunoassay was introduced that was capable of simultaneously detecting multiple syphilis-specific antibodies in the patient's serum, enhancing diagnostic accuracy and providing information about the stage of infection [89]. It also features a portable and rapid diagnostic device designed for use in resource-limited settings [90]. This device utilizes cutting-edge microfluidic technology to detect syphilis markers in blood samples within minutes, enabling immediate clinical decisions and reducing the time-to-treatment initiation. These

advanced diagnostic tools have significant potential for on-the-spot testing in various healthcare settings, ultimately enabling early detection and immediate treatment initiation to contain the spread of syphilis [88–90].

Researchers are exploring various technologies to develop cutting-edge point-of-care tests for syphilis, including lateral flow assays, rapid immunochromatographic tests, loop-mediated isothermal amplification (LAMP), and nucleic acid amplification techniques. These technologies offer faster and more reliable results, making them suitable for use in diverse healthcare settings, including remote and resource-limited areas [91–93].

Moreover, the integration of multiple tests into a single platform, enabling simultaneous detection of different sexually transmitted infections, including syphilis, is being pursued. Multiplexed assays have the potential to enhance the efficiency of screening programs, reducing the burden on healthcare facilities and allowing for comprehensive testing in one simple procedure [94,95].

Additionally, future approaches in syphilis diagnostics are emphasizing user-friendliness and non-invasive sampling techniques. Saliva-based or urine-based point-of-care tests are being explored as alternatives to blood-based tests, making sample collection less invasive and more acceptable to individuals, particularly in high-risk populations. Integration of diagnostics with digital health solutions presents an exciting avenue for improving syphilis management [88,96]. Point-of-care tests equipped with connectivity features could allow for real-time data transmission to central databases, facilitating disease surveillance, monitoring treatment outcomes, and informing public health interventions [97].

5.3. Targeted Prevention Strategies

Targeted prevention strategies are vital components of syphilis control efforts, aiming to address the specific needs of high-risk populations and areas with elevated transmission rates. By focusing on key populations and tailoring interventions to their unique challenges, these strategies seek to optimize resource allocation and maximize the impact of preventive measures [98,99].

One of the primary targets of these prevention strategies is MSM and transgender individuals. These groups often face higher rates of syphilis transmission due to various factors, including social stigma, discrimination, and limited access to healthcare services. Tailored interventions for MSM and transgender individuals involve community engagement and peer-led initiatives to create safe spaces for discussions about sexual health and promote regular testing and treatment-seeking behavior [100].

In addition to MSM and transgender individuals, other high-risk populations, such as commercial sex workers, people who use drugs, and individuals with multiple sexual partners, also require focused prevention efforts. Partner notification and contact tracing are essential in these cases to identify undiagnosed cases and interrupt the transmission chain. Utilizing technology and community health workers can enhance the effectiveness of partner notification efforts and facilitate timely testing and treatment for those at risk [34,100].

Antenatal screening and prevention play a crucial role in preventing congenital syphilis, which occurs when syphilis is transmitted from an infected mother to her unborn child. Early detection and treatment during pregnancy are critical to protecting the health of both the mother and the baby. Integrating syphilis testing and treatment into existing antenatal care services ensures that pregnant women receive the necessary care and preventive measures [101].

Furthermore, community-based organizations and healthcare providers play a significant role in delivering targeted prevention interventions. These organizations are often well-positioned to reach at-risk populations, provide health education, and facilitate access to testing and treatment services [50,102,103]. Culturally sensitive and non-stigmatizing approaches are essential in building trust and promoting engagement with these communities [104,105].

Comprehensive health education and awareness campaigns are essential components of targeted prevention strategies [50]. By raising awareness about syphilis transmission, prevention methods, and the importance of regular testing, these campaigns empower the public to take charge of their sexual health [51]. Promoting open discussions about sexual health and reducing the stigma surrounding syphilis and other sexually transmitted infections can foster a more supportive environment for prevention behaviors [51,102].

5.4. Integration of Syphilis Services into Primary Healthcare

The integration of syphilis services into primary healthcare is a pivotal step in enhancing accessibility and delivery of syphilis prevention, diagnosis, and treatment. This integration offers comprehensive and timely care, leading to improved health outcomes and a reduction in syphilis transmission [106].

A significant advantage of this integration is the expanded reach to diverse populations. Primary healthcare facilities serve as the initial point of contact for individuals seeking medical care, regardless of their socioeconomic status or healthcare needs. By incorporating syphilis services into these facilities, individuals are more likely to access testing and treatment services, especially in underserved and remote regions where specialized clinics may be limited [107,108].

Moreover, integration enables a comprehensive approach to sexual health. Primary healthcare providers are well-positioned to address various health needs of their patients, including sexual health. By including syphilis services in routine health check-ups and screenings, primary healthcare providers can offer comprehensive care and encourage regular testing for sexually transmitted infections, including syphilis [108–110].

The integration of syphilis services also facilitates early detection and prompt treatment. Primary healthcare providers can identify syphilis cases during routine medical visits, enabling timely intervention and reducing the risk of complications. Additionally, integration promotes regular syphilis testing among high-risk populations, such as pregnant women, men who have sex with men, and individuals with multiple sexual partners, thereby enhancing the likelihood of early diagnosis and treatment [51,99,110–113].

Incorporating syphilis services into primary healthcare enhances continuity of care. Patients who test positive for syphilis can receive follow-up care, monitoring, and treatment from the same healthcare provider, ensuring they receive appropriate and consistent support throughout their healthcare journey [31,106].

Furthermore, integration contributes to destigmatization and normalizes discussions regarding sexual health. By providing syphilis services within primary healthcare settings, the stigma often associated with seeking specialized care for sexually transmitted infections is diminished. This normalization of sexual health conversations can encourage individuals to be more open about their sexual behaviors, enabling healthcare providers to offer tailored prevention strategies and support [34,114–119].

Training and capacity-building for primary healthcare providers are essential components of successful integration. Equipping healthcare professionals with the knowledge and skills to provide comprehensive syphilis services ensures accurate diagnoses, appropriate treatment, and effective prevention counseling. Additionally, incorporating syphilis services into medical education curricula can further promote awareness and expertise among future healthcare providers.

6. Future Directions

Advancing syphilis research and implementing innovative approaches are paramount in the global efforts to prevent and control syphilis. The comprehensive understanding of the immunological aspects of syphilis is opening new avenues for the development of effective vaccines, which could potentially revolutionize syphilis prevention strategies. These vaccines have the potential to provide long-lasting protection and significantly reduce the burden of syphilis worldwide.

Moreover, the development of innovative point-of-care diagnostics is transforming syphilis testing and diagnosis. Rapid and sensitive diagnostic tools that are easily accessible and deployable in resource-limited settings can lead to early detection and immediate treatment initiation, reducing transmission rates and preventing complications.

Targeted prevention strategies, tailored to specific at-risk populations, are crucial in curbing the spread of syphilis. By addressing individual risk factors and promoting behavioral changes, targeted interventions can effectively reduce syphilis incidence in vulnerable communities.

The integration of syphilis services into primary healthcare systems plays a vital role in expanding access to syphilis prevention and treatment services. By incorporating syphilis care into routine healthcare visits, we can destigmatize discussions around sexual health and reach diverse populations, ensuring that everyone has access to quality and timely care.

Looking ahead, a multi-faceted approach that combines immunological advancements, innovative diagnostics, targeted prevention strategies, and integration into primary healthcare settings can strengthen syphilis control efforts and contribute to achieving global health goals. Continued investment in research, capacity-building, and awareness campaigns will be key to sustaining progress in syphilis prevention and control.

In summary, addressing the challenges posed by syphilis requires a collaborative effort from governments, healthcare systems, researchers, and communities. By harnessing the potential of immunology, diagnostics, prevention strategies, and integration into primary healthcare, we can move towards a syphilis-free future, promoting better sexual health and well-being for all.

Author Contributions: Conceptualization, O.N.S. and J.O.F.; writing—original draft preparation, O.N.S.; writing—review and editing, J.O.F., O.N.S., A.L.E.M., C.R.M.I., E.A.C., R.M.Q., O.J.I., C.V.M., R.F.C., C.C.T. and M.J.S.B.; Figures and captions: C.V.M. and R.M.Q. visualization, O.J.I.; supervision, O.N.S. and J.O.F.; project administration, O.N.S. and J.O.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors have no relevant financial relationship or other conflict of interest to disclose pertaining to the subject matter.

References

1. Marks, M.; Solomon, A.W.; Mabey, D.C. Endemic Treponemal Diseases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2014**, *108*, 601–607.
2. Kojima, N.; Klausner, J.D. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr. Epidemiol. Rep.* **2018**, *5*, 24–38.
3. Tiecco, G.; Degli Antoni, M.; Storti, S.; Marchese, V.; Focà, E.; Torti, C.; Castelli, F.; Quiros-Roldan, E. A 2021 Update on Syphilis: Taking Stock from Pathogenesis to Vaccines. *Pathogens* **2021**, *10*, 1364.
4. Li, S.; Li, W.; Jin, Y.; Wu, B.; Wu, Y. Advancements in the Development of Nucleic Acid Vaccines for Syphilis Prevention and Control. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2023**, *19*, 2234790.
5. Peeling, R.W.; Mabey, D.; Chen, X.-S.; Garcia, P.J. Syphilis. *Lancet* **2023**, *402*, 336–346.
6. Osias, E.; Hung, P.; Giacani, L.; Stafylis, C.; Konda, K.A.; Vargas, S.K.; Reyes-Díaz, E.M.; Comulada, W.S.; Haake, D.A.; Haynes, A.M.; et al. Investigation of Syphilis Immunology and *Treponema Pallidum* Subsp. *Pallidum* Biology to Improve Clinical Management and Design a Broadly Protective Vaccine: Study Protocol. *BMC Infect. Dis.* **2020**, *20*, 444.
7. Mues, N.; Chu, H.W. Out-Smarting the Host: Bacteria Maneuvering the Immune Response to Favor Their Survival. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 819.
8. Scott, B.N.V.; Sarkar, T.; Kratoofil, R.M.; Kubes, P.; Thanabalasuriar, A. Unraveling the Host's Immune Response to Infection: Seeing Is Believing. *J. Leukoc. Biol.* **2019**, *106*, 323–335.
9. Huemer, M.; Mairpady Shambat, S.; Brugger, S.D.; Zinkernagel, A.S. Antibiotic Resistance and Persistence—Implications for Human Health and Treatment Perspectives. *EMBO Rep.* **2020**, *21*, e51034.
10. Murugaiyan, J.; Kumar, P.A.; Rao, G.S.; Iskandar, K.; Hawser, S.; Hays, J.P.; Mohsen, Y.; Adukkadukkam, S.; Awuah, W.A.; Jose, R.A.M.; et al. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics* **2022**, *11*, 200.
11. Miethke, M.; Pieroni, M.; Weber, T.; Brönstrup, M.; Hammann, P.; Halby, L.; Arimondo, P.B.; Glaser, P.; Aigle, B.; Bode, H.B.; et al. Towards the Sustainable Discovery and Development of New Antibiotics. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 726–749.
12. Cohen, S.E.; Klausner, J.D.; Engelman, J.; Philip, S. Syphilis in the Modern Era. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2013**, *27*, 705–722.

13. Peeling, R.W.; Mabey, D.; Kamb, M.L.; Chen, X.-S.; Radolf, J.D.; Benzaken, A.S. Syphilis. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2017**, *3*, 17073.
14. Avelleira, J.C.R.; Bottino, G. Sífilis: Diagnóstico, Tratamento e Controle. *An. Bras. Dermatol.* **2006**, *81*, 111–126.
15. Singh, A.E.; Romanowski, B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 187–209.
16. Tsimis, M.E.; Sheffield, J.S. Update on Syphilis and Pregnancy. *Birth Defects Res.* **2017**, *109*, 347–352.
17. Stoltey, J.E.; Cohen, S.E. Syphilis Transmission: A Review of the Current Evidence. *Sex. Health* **2015**, *12*, 103.
18. Bilman, V.; Bertoglio, L.; Melissano, G.; Chiesa, R. Contained Rupture of an Aortic Arch Aneurysm in a Patient with Syphilitic Aortitis. A Case Report. *J. Vasc. Bras.* **2021**, *20*, e20210160.
19. Cocora, M.; Nechifor, D.; Lazar, M.-A.; Mornos, A. Impending Aortic Rupture in a Patient with Syphilitic Aortitis. *Vasc. Health Risk Manag.* **2021**, *17*, 255–258.
20. Stamm, L.V. Syphilis: Re-Emergence of an Old Foe. *Microb. Cell* **2016**, *3*, 363–370.
21. Tang, Y.; Zhou, Y.; He, B.; Cao, T.; Zhou, X.; Ning, L.; Chen, E.; Li, Y.; Xie, X.; Peng, B.; et al. Investigation of the Immune Escape Mechanism of *Treponema Pallidum*. *Infection* **2023**, *51*, 305–321.
22. Carlson, J.A.; Dabiri, G.; Cribier, B.; Sell, S. The Immunopathobiology of Syphilis: The Manifestations and Course of Syphilis Are Determined by the Level of Delayed-Type Hypersensitivity. *Am. J. Dermatopathol.* **2011**, *33*, 433–460.
23. Cruz, A.R.; Ramirez, L.G.; Zuluaga, A.V.; Pillay, A.; Abreu, C.; Valencia, C.A.; La Vake, C.; Cervantes, J.L.; Dunham-Ems, S.; Cartun, R.; et al. Immune Evasion and Recognition of the Syphilis Spirochete in Blood and Skin of Secondary Syphilis Patients: Two Immunologically Distinct Compartments. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1717.
24. Giacani, L.; Molini, B.J.; Kim, E.Y.; Godornes, B.C.; Leader, B.T.; Tantalo, L.C.; Centurion-Lara, A.; Lukehart, S.A. Antigenic Variation in *Treponema Pallidum*: TprK Sequence Diversity Accumulates in Response to Immune Pressure during Experimental Syphilis. *J. Immunol.* **2010**, *184*, 3822–3829.

25. Liu, D.; Tong, M.-L.; Lin, Y.; Liu, L.-L.; Lin, L.-R.; Yang, T.-C. Insights into the Genetic Variation Profile of TprK in *Treponema Pallidum* during the Development of Natural Human Syphilis Infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007621.
26. Zhou, J.; Zhang, H.; Tang, K.; Liu, R.; Li, J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front. Med.* **2022**, *9*, 800383.
27. Clement, M.E.; Okeke, N.L.; Hicks, C.B. Treatment of Syphilis A Systematic Review. *JAMA* **2014**, *312*, 1905.
28. Liu, H.; Han, Y.; Chen, X.; Bai, L.; Guo, S.; Li, L.; Wu, P.; Yin, Y. Comparison of Efficacy of Treatments for Early Syphilis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0180001.
29. LaFond, R.E.; Lukehart, S.A. Biological Basis for Syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, *19*, 29–49.
30. Radolf, J.D.; Deka, R.K.; Anand, A.; Šmajš, D.; Norgard, M.V.; Yang, X.F. *Treponema Pallidum*, the Syphilis Spirochete: Making a Living as a Stealth Pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* **2016**, *14*, 744–759.
31. Morshed, M.G.; Singh, A.E. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. *Clin. Vaccine Immunol.* **2015**, *22*, 137–147.
32. Church, B.; Wall, E.; Webb, J.R.; Cameron, C.E. Interaction of *Treponema Pallidum*, the Syphilis Spirochete, with Human Platelets. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0210902.
33. Pereira Nogueira, W.; Figueiredo Nogueira, M.; de Almeida Nogueira, J.; Freire, M.E.M.; Gir, E.; de Oliveira e Silva, A.C. Syphilis in Riverine Communities: Prevalence and Associated Factors. *Rev. Esc. Enferm. USP* **2022**, *56*, e20210258.
34. Schmidt, R.; Carson, P.J.; Jansen, R.J. Resurgence of Syphilis in the United States: An Assessment of Contributing Factors. *Infect. Dis. Res. Treat.* **2019**, *12*, 117863371988328.
35. Workowski, K.A.; Bachmann, L.H.; Chan, P.A.; Johnston, C.M.; Muzny, C.A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J.M.; Bolan, G.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm. Rep.* **2021**, *70*, 187.
36. Copen, C.E.; Brookmeyer, K.A.; Haderxhanaj, L.T.; Hogben, M.; Torrone, E.A. Sexual Risk Behaviors Among Persons Diagnosed With Primary and Secondary Syphilis Who Reported High-

- Risk Substance Use: Data from the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2018. *Sex. Transm. Dis.* **2022**, 49, 99–104.
37. Ye, X.; Li, F.-R.; Pan, Q.; Li, Z.; Yu, G.-Q.; Liu, H.; Liu, J.; Huai, P.-C.; Zhang, F.-R. Prevalence and Associated Factors of Sexually Transmitted Infections among Methamphetamine Users in Eastern China: A Cross-Sectional Study. *BMC Infect. Dis.* **2022**, 22, 7.
 38. Jennings, J.M.; Wagner, J.; Tilchin, C.; Schumacher, C.M.; Thornton, N.; Hamill, M.M.; Rompalo, A.; Ruhs, S.; Rives, S.; Ghanem, K.G.; et al. Methamphetamine Use, Syphilis, and Specific Online Sex Partner Meeting Venues Are Associated with HIV Status among Urban Black Gay and Bisexual Men Who Have Sex Men. *Sex. Transm. Dis.* **2021**, 48, S32–S39.
 39. da Costa Dantas, J.; Marinho, C.D.S.R.; Pinheiro, Y.T.; Fernandes Ferreira, M.Â.; Rosendo da Silva, R.A. Spatial Distribution of Gestational Syphilis in Brazil: Socioeconomic and Health Services Inequalities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2023**, 109, 42–49.
 40. Ramos, R.D.S.P.D.S.; Carneiro, G.R.; Oliveira, A.L.S.D.; Cunha, T.N.D.; Ramos, V.P. Incidence of Congenital Syphilis According to Inequalities and Living Conditions in the City of Recife, Pernambuco, Brazil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* **2021**, 21, 785–794.
 41. Smock, L.; Caten, E.; Hsu, K.; DeMaria, A. Economic Disparities and Syphilis Incidence in Massachusetts, 2001–2013. *Public Health Rep.* **2017**, 132, 309–315.
 42. Marques dos Santos, M.; Lopes, A.K.B.; Roncalli, A.G.; Lima, K.C.D. Trends of Syphilis in Brazil: A Growth Portrait of the Treponemic Epidemic. *PLoS ONE* **2020**, 15, e0231029.
 43. Ren, M.; Dashwood, T.; Walmsley, S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2021**, 18, 280–288.
 44. Ribeiro, A.; Trevizol, A.; Oluwoye, O.; McPherson, S.; McDonell, M.G.; Briesse, V.; Miguel, A.C.; Fratzinger, R.C.; Laranjeira, R.R.; Alonso, A.L.; et al. HIV and Syphilis Infections and Associated Factors among Patients in Treatment at a Specialist Alcohol, Tobacco, and Drugs Center in São Paulo’s “Cracolândia”. *Trends Psychiatry Psychother.* **2020**, 42, 1–6.
 45. Simões, L.A.; Mendes, J.C.; Silveira, M.R.; Costa, A.M.G.D.; Lula, M.D.; Ceccato, M.D.G.B. Fatores Associados à Coinfecção HIV/Sífilis No Início Da Terapia Antirretroviral. *Rev. Saude Publica* **2022**, 56, 59.
 46. Quiros-Roldan, E.; Izzo, I.; Carriero, C.; Antoni, M.D.; Storti, S.; Tiecco, G.; Gardini, G.; Focà, E.; Castelli, F. Decrease in New Diagnosis of HIV/AIDS in the Two Years Period 2019-2020: Impact of COVID-19 Pandemic. *J. Public health Res.* **2022**, 11, jphr.2021.2256.

47. Kalichman, S.C.; Pellowski, J.; Turner, C. Prevalence of Sexually Transmitted Co-Infections in People Living with HIV/AIDS: Systematic Review with Implications for Using HIV Treatments for Prevention. *Sex. Transm. Infect.* **2011**, *87*, 183–190.
48. Schillinger, D. Social Determinants, Health Literacy, and Disparities: Intersections and Controversies. *HLRP Health Lit. Res. Pract.* **2021**, *5*, e234–e243.
49. Rodríguez-Granger, J.; Espadafor López, B.; Cobo, F.; Blasco Morente, G.; Sampedro Martinez, A.; Tercedor Sánchez, J.; AliagaMartinez, L.; Padilla-Malo de Molina, A.; Navarro-Marí, J.M. Update on the Diagnosis of Sexually Transmitted Infections. *Actas Dermo-Sifiliográficas (Engl. Ed.)* **2020**, *111*, 711–724.
50. Caitano, A.R.; Gusmão, C.M.G.; Dias-Trindade, S.; Barbalho, I.M.P.; Morais, P.S.G.; Caldeira-Silva, G.J.P.; Romão, M.H.; Valentim, J.L.R.S.; Dias, A.P.; Alcoforado, J.L.M.; et al. Massive Health Education through Technological Mediation: Analyses and Impacts on the Syphilis Epidemic in Brazil. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 944213.
51. Macêdo, V.C.D.; Lira, P.I.C.D.; Frias, P.G.D.; Romaguera, L.M.D.; Caires, S.D.F.F.; Ximenes, R.A.D.A. Risk Factors for Syphilis in Women: Case-Control Study. *Rev. Saude Publica* **2017**, *51*, 78.
52. Solaimalai, D.; Gupta, A.; George, L.; Manesh, A.; Karthik, R.; Sathishkumar, D.; Peter, C.V.D.; Varghese, G.M.; Pulimood, S.A.; Kannangai, R.; et al. Upward Trends of Syphilis in the Non-Pregnant Adults: A Six-Year Report on Clinical and Epidemiological Profile of Syphilis from a Tertiary Care Center, India. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 908591.
53. Varshney, K.; Ikanovic, A.; Ghosh, P.; Shet, P.; Di Sipio, M.; Khatri, C.; Mahmood, M.Q. A Global Scoping Review of the Factors Associated with HIV and Syphilis Co-Infection: Findings from 40 Countries. *Venereology* **2022**, *1*, 98–113.
54. Peterman, T.A.; Furness, B.W. Public Health Interventions to Control Syphilis. *Sex. Health* **2015**, *12*, 126.
55. Luo, Y.; Xie, Y.; Xiao, Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *10*, 574806.
56. Wolgemuth, C.W. Flagellar Motility of the Pathogenic Spirochetes. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2015**, *46*, 104–112.
57. Forrestel, A.K.; Kovarik, C.L.; Katz, K.A. Sexually Acquired Syphilis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2020**, *82*, 17–28.

58. Hook, E.W.; Roddy, R.E.; Lukehart, S.A.; Hom, J.; Holmes, K.K.; Tam, M.R. Detection of *Treponema Pallidum* in Lesion Exudate with a Pathogen-Specific Monoclonal Antibody. *J. Clin. Microbiol.* **1985**, *22*, 241–244.
59. Ito, F.; Hunter, E.F.; George, R.W.; Pope, V.; Larsen, S.A. Specific Immunofluorescent Staining of Pathogenic *Treponemes* with a Monoclonal Antibody. *J. Clin. Microbiol.* **1992**, *30*, 831–838.
60. Morshed, M.G. Current Trend on Syphilis Diagnosis: Issues and Challenges. In *Infectious Diseases and Nanomedicine II; Advances in Experimental Medicine and Biology*; Springer: New Delhi, India, **2014**; pp. 51–64.
61. Mallma, P.; Garcia, P.; Carcamo, C.; Torres-Rueda, S.; Peeling, R.; Mabey, D.; Terris-Prestholt, F. Rapid Syphilis Testing Is Cost-Effective Even in Low-Prevalence Settings: The CISNE-PERU Experience. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0149568.
62. García Luna, J.A.; Romero-Rosas, N.; Silva Pena, S.A.; Oviedo Sarmiento, O.J.; Galindo Orrego, X.; Lenis Quintero, W.; Perea, L.C.; Buitrago, E.M.; Osorio, L.; Salazar, J.C.; et al. Smith Diagnostic performance of two rapid tests for syphilis screening in people living with HIV in Cali, Colombia. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0282492.
63. Gao, K.; Shen, X.; Lin, Y.; Zhu, X.-Z.; Lin, L.-R.; Tong, M.-L.; Xiao, Y.; Zhang, H.-L.; Liang, X.-M.; Niu, J.-J.; et al. Origin of Nontreponemal Antibodies During *Treponema Pallidum* Infection: Evidence From a Rabbit Model. *J. Infect. Dis.* **2018**, *218*, 835–843.
64. Leroy, A.-G.; Robert, M.; Carpentier, M.; Bastidon, C.; Gautreau, B.; Lefebvre, M.; Bonnet, B.; Bernier, C.; Corvec, S.; Guillouzouic, A. Assessment of a Fully Automated RPR Assay (Mediace RPR) for Serological Diagnosis and Follow-up of Syphilis: A Retrospective Study. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2022**, *104*, 115767.
65. Osbak, K.; Abdellati, S.; Tsoumanis, A.; Van Esbroeck, M.; Kestens, L.; Crucitti, T.; Kenyon, C. Evaluation of an Automated Quantitative Latex Immunoturbidimetric Non-Treponemal Assay for Diagnosis and Follow-up of Syphilis: A Prospective Cohort Study. *J. Med. Microbiol.* **2017**, *66*, 1130–1139.
66. Wu, Y.; Zhu, W.; Sun, C.; Yue, X.; Zheng, M.; Fu, G.; Gong, X. Prevalence of Syphilis among People Living with HIV and Its Implication for Enhanced Coinfection Monitoring and Management in China: A Meta-Analysis. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 1002342.
67. Marchese, V.; Tiecco, G.; Storti, S.; Degli Antoni, M.; Calza, S.; Gulletta, M.; Viola, F.; Focà, E.; Matteelli, A.; Castelli, F.; et al. Syphilis Infections, Reinfections and Serological Response in a Large

- Italian Sexually Transmitted Disease Centre: A Monocentric Retrospective Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 7499.
68. Sena, A.C.; Wolff, M.; Martin, D.H.; Behets, F.; Van Damme, K.; Leone, P.; Langley, C.; McNeil, L.; Hook, E.W. Predictors of Serological Cure and Serofast State After Treatment in HIV-Negative Persons With Early Syphilis. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *53*, 1092–1099.
 69. Ramos, A.N., Jr. Persistence of Syphilis as a Challenge for the Brazilian Public Health: The Solution Is to Strengthen SUS in Defense of Democracy and Life. *Cad. Saúde Pública* **2022**, *38*, PT069022.
 70. Shukla, M.R.; Pereira, L.; Gaynor, A.M.; Sun, Y.; Edwards, D.; Simmons, T.; Andrews, C.W.; Park, I.U.; Hong, J.; Cao, W.; et al. Evaluation of Three Automated Nontreponemal Rapid Plasma Reagin (RPR) Tests for the Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J. Clin. Microbiol.* **2023**, *61*, e00168-23.
 71. Singhal, N.; Kumar, M.; Kanaujia, P.K.; Viridi, J.S. MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Emerging Technology for Microbial Identification and Diagnosis. *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 791.
 72. Douglas, J.M. Penicillin Treatment of Syphilis. *JAMA* **2009**, *301*, 769.
 73. Janier, M.; Unemo, M.; Dupin, N.; Tiplica, G.S.; Potočnik, M.; Patel, R. **2020** European Guideline on the Management of Syphilis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2021**, *35*, 574–588.
 74. Silverberg, B.; Moyers, A.; Hinkle, T.; Kessler, R.; Russell, N.G. **2021** CDC Update: Treatment and Complications of Sexually Transmitted Infections (STIs). *Venereology* **2022**, *1*, 23–46.
 75. Katanami, Y.; Hashimoto, T.; Takaya, S.; Yamamoto, K.; Kutsuna, S.; Takeshita, N.; Hayakawa, K.; Kanagawa, S.; Ohmagari, N. Amoxicillin and Ceftriaxone as Treatment Alternatives to Penicillin for Maternal Syphilis. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, 827–829.
 76. Bolan, R.K.; Beymer, M.R.; Weiss, R.E.; Flynn, R.P.; Leibowitz, A.A.; Klausner, J.D. Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men Who Continue to Engage in High-Risk Sex. *Sex. Transm. Dis.* **2015**, *42*, 98–103.
 77. Liu, M.; Fan, Y.; Chen, J.; Yang, J.; Gao, L.; Wu, X.; Xu, X.; Zhang, Y.; Yue, P.; Cao, W.; et al. Efficacy and Safety of Treatments for Different Stages of Syphilis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Microbiol. Spectr.* **2022**, *10*, e02977-22.

78. Hamill, M.M.; Onzia, A.; Wang, T.-H.; Kiragga, A.N.; Hsieh, Y.-H.; Parkes-Ratanshi, R.; Gough, E.; Kyambadde, P.; Melendez, J.H.; Manabe, Y.C. High Burden of Untreated Syphilis, Drug Resistant *Neisseria Gonorrhoeae*, and Other Sexually Transmitted Infections in Men with Urethral Discharge Syndrome in Kampala, Uganda. *BMC Infect. Dis.* **2022**, *22*, 440.
79. Grant, J.S.; Stafylis, C.; Celum, C.; Grennan, T.; Haire, B.; Kaldor, J.; Luetkemeyer, A.F.; Saunders, J.M.; Molina, J.-M.; Klausner, J.D. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *70*, 1247–1253.
80. Stamm, L.V. Hope for New Antibiotics for Syphilis Treatment. *EBioMedicine* **2021**, *66*, 103320.
81. Haynes, A.M.; Giacani, L.; Mayans, M.V.; Ubals, M.; Nieto, C.; Pérez-Mañá, C.; Quintó, L.; Romeis, E.; Mitjà, O. Efficacy of Linezolid on *Treponema Pallidum*, the Syphilis Agent: A Preclinical Study. *EBioMedicine* **2021**, *65*, 103281.
82. Katz, K.A.; Klausner, J.D. Azithromycin Resistance in *Treponema Pallidum*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2008**, *21*, 83–91.
83. Chen, X.-S.; Yin, Y.-P.; Wei, W.-H.; Wang, H.-C.; Peng, R.-R.; Zheng, H.-P.; Zhang, J.-P.; Zhu, B.-Y.; Liu, Q.-Z.; Huang, S.-J. High Prevalence of Azithromycin Resistance to *Treponema Pallidum* in Geographically Different Areas in China. *Clin. Microbiol. Infect.* **2013**, *19*, 975–979.
84. Orbe-Orihuela, Y.C.; Sánchez-Alemán, M.Á.; Hernández-Pliego, A.; Medina-García, C.V.; Vergara-Ortega, D.N. Syphilis as Re-Emerging Disease, Antibiotic Resistance, and Vulnerable Population: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* **2022**, *11*, 1546.
85. Cameron, C.E.; Lukehart, S.A. Current Status of Syphilis Vaccine Development: Need, Challenges, Prospects. *Vaccine* **2014**, *32*, 1602–1609.
86. Miller, J.N. Immunity in Experimental Syphilis. *J. Immunol.* **1973**, *110*, 1206–1215.
87. Vickram, A.S.; Dhama, K.; Thanigaivel, S.; Chakraborty, S.; Anbarasu, K.; Dey, N.; Karunakaran, R. Strategies for Successful Designing of Immunocontraceptive Vaccines and Recent Updates in Vaccine Development against Sexually Transmitted Infections—A Review. *Saudi J. Biol. Sci.* **2022**, *29*, 2033–2046.
88. Ávila-Nieto, C.; Pedreño-López, N.; Mitjà, O.; Clotet, B.; Blanco, J.; Carrillo, J. Syphilis Vaccine: Challenges, Controversies and Opportunities. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, 1126170.

89. Xu, M.; Xie, Y.; Zheng, K.; Luo, H.; Tan, M.; Zhao, F.; Zeng, T.; Wu, Y. Two Potential Syphilis Vaccine Candidates Inhibit Dissemination of *Treponema Pallidum*. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 759474.
90. Cameron, C.E. Syphilis Vaccine Development: Requirements, Challenges, and Opportunities. *Sex. Transm. Dis.* **2018**, *45*, S17–S19.
91. Kojima, N.; Konda, K.A.; Klausner, J.D. Notes on Syphilis Vaccine Development. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 952284.
92. Cullen, P.A.; Cameron, C.E. Progress towards an Effective Syphilis Vaccine: The Past, Present and Future. *Expert Rev. Vaccines* **2006**, *5*, 67–80.
93. Ambrose, C.T. Vaccines and the Looming Threat of Syphilis. *Glob. Vaccines Immunol.* **2015**, *1*, 8–13.
94. Giacani, L. Strategies for Syphilis Vaccine Development. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.* **2022**, *34*, e22341249.
95. Pham, M.D.; Ong, J.J.; Anderson, D.A.; Drummer, H.E.; Stoové, M. Point-of-Care Diagnostics for Diagnosis of Active Syphilis Infection: Needs, Challenges and the Way Forward. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8172.
96. Mabey, D.C.; Sollis, K.A.; Kelly, H.A.; Benzaken, A.S.; Bitarakwate, E.; Changelucha, J.; Chen, X.-S.; Yin, Y.-P.; Garcia, P.J.; Strasser, S.; et al. Point-of-Care Tests to Strengthen Health Systems and Save Newborn Lives: The Case of Syphilis. *PLoS Med.* **2012**, *9*, e1001233.
97. Causer, L.M.; Kaldor, J.M.; Conway, D.P.; Leslie, D.E.; Denham, I.; Karapanagiotidis, T.; Ryan, C.; Wand, H.; Anderson, D.A.; Robertson, P.W.; et al. An Evaluation of a Novel Dual *Treponemal/Nontreponemal* Point-of-Care Test for Syphilis as a Tool to Distinguish Active From Past Treated Infection. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *61*, 184–191.
98. Caya, C.; Maheu-Giroux, M.; Xia, Y.; Serhir, B.; Morin, V.; Libman, M.; Corsini, R.; Goldfarb, D.M.; Wong, T.; Singh, A.E.; et al. Stopping Syphilis Transmission in Arctic Communities through Rapid Diagnostic Testing: The STAR Study Protocol. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0273713.
99. Toskin, I.; Blondeel, K.; Peeling, R.W.; Deal, C.; Kiarie, J. Advancing Point of Care Diagnostics for the Control and Prevention of STIs: The Way Forward. *Sex. Transm. Infect.* **2017**, *93*, S81–S88.

100. Basing, L.A.W.; Simpson, S.V.; Adu-Sarkodie, Y.; Linnes, J.C. A Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for the Detection of *Treponema Pallidum* Subsp. *Pertenue*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2020**, *103*, 253–259.
101. Tharakan, S.; Faqah, O.; Asghar, W.; Ilyas, A. Microfluidic Devices for HIV Diagnosis and Monitoring at Point-of-Care (POC) Settings. *Biosensors* **2022**, *12*, 949.
102. Christodouleas, D.C.; Kaur, B.; Chorti, P. From Point-of-Care Testing to EHealth Diagnostic Devices (EDiagnostics). *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1600–1616.
103. Naeem, F.; Karellis, A.; Nair, S.; Routy, J.-P.; Yansouni, C.P.; Kim, J.; Pai, N. Multiplexed Technologies for Sexually Transmitted Infections: Global Evidence on Patient-Centered and Clinical Health Outcomes. *BMJ Glob. Health* **2021**, *6*, e005670.
104. Karellis, A.; Naeem, F.; Nair, S.; Mallya, S.D.; Routy, J.-P.; Gahagan, J.; Yansouni, C.P.; Kim, J.; Pai, N.P. Multiplexed Rapid Technologies for Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review. *Lancet Microbe* **2022**, *3*, e303–e315.
105. Osbak, K.K.; Van Raemdonck, G.A.; Dom, M.; Cameron, C.E.; Meehan, C.J.; Deforce, D.; Ostade, X.V.; Kenyon, C.R.; Dhaenens, M. Candidate *Treponema Pallidum* Biomarkers Uncovered in Urine from Individuals with Syphilis Using Mass Spectrometry. *Future Microbiol.* **2018**, *13*, 1497–1510.
106. Wang, C.; Liu, M.; Wang, Z.; Li, S.; Deng, Y.; He, N. Point-of-Care Diagnostics for Infectious Diseases: From Methods to Devices. *Nano Today* **2021**, *37*, 101092.
107. Valentine, J.A.; Bolan, G.A. Syphilis Elimination: Lessons Learned Again. *Sex. Transm. Dis.* **2018**, *45*, S80–S85.
108. Peterman, T.A.; Cha, S. Context-Appropriate Interventions to Prevent Syphilis: A Narrative Review. *Sex. Transm. Dis.* **2018**, *45*, S65–S71.
109. Copen, C.E.; Rushmore, J.; De Voux, A.; Kirkcaldy, R.D.; Fakile, Y.F.; Tilchin, C.; Duchon, J.; Jennings, J.M.; Spahn, M.; Norris Turner, A.; et al. Factors Associated With Syphilis Transmission and Acquisition Among Men Who Have Sex With Men: Protocol for a Multisite Egocentric Network Study. *JMIR Res. Protoc.* **2022**, *11*, e40095.
110. Welch, J. Antenatal Screening for Syphilis. *BMJ* **1998**, *317*, 1605–1606.
111. Paiva, J.C.D.L.; Dias-Trindade, S.; Gonzalez, M.O.A.; Barros, D.M.D.S.; Cardoso, P.H.; Bezerra, P.H.C.; Lima, T.G.F.D.M.S.; Lacerda, J.D.S.; Muneiro, L.C.; Cunha-Oliveira, A.; et al.

- Analysis of the Impact of Communication Campaigns under the Project “Syphilis No”: A National Tool for Inducing and Promoting Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 15884.
112. Nguyen, S.H.; Dang, A.K.; Vu, G.T.; Nguyen, C.T.; Le, T.H.T.; Truong, N.T.; Hoang, C.L.; Tran, T.T.; Tran, T.H.; Pham, H.Q.; et al. Lack of Knowledge about Sexually Transmitted Diseases (STDs): Implications for STDs Prevention and Care among Dermatology Patients in an Urban City in Vietnam. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1080.
 113. Valentine, J.A.; Delgado, L.F.; Haderxhanaj, L.T.; Hogben, M. Improving Sexual Health in U.S. Rural Communities: Reducing the Impact of Stigma. *AIDS Behav.* **2022**, *26*, 90–99.
 114. Grieb, S.M.; Jackman, K.-M.; Jennings, J.M. Recommendations From Black Sexual Minority Men: Building Trust to Improve Engagement and Impact of HIV/STI Research. *Health Promot. Pract.* **2021**, *22*, 395–403.
 115. de Oliveira Saes, M.; Duro, S.M.S.; de Souza Gonçalves, C.; Tomasi, E.; Facchini, L.A. Assessment of the Appropriate Management of Syphilis Patients in Primary Health Care in Different Regions of Brazil from 2012 to 2018. *Cad. Saúde Pública* **2022**, *38*, EN231921.
 116. Santos, M.M.D.; Rosendo, T.M.S.D.S.; Lopes, A.K.B.; Roncalli, A.G.; Lima, K.C.D. Weaknesses in Primary Health Care Favor the Growth of Acquired Syphilis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, e0009085.
 117. van Weel, C.; Kidd, M.R. Why Strengthening Primary Health Care Is Essential to Achieving Universal Health Coverage. *Can. Med. Assoc. J.* **2018**, *190*, E463–E466.
 118. McCormack, H.; Guy, R.; Bourne, C.; Newman, C.E. Integrating Testing for Sexually Transmissible Infections into Routine Primary Care for Aboriginal Young People: A Strengths-based Qualitative Analysis. *Aust. N. Z. J. Public Health* **2022**, *46*, 370–376.
 119. Guedes, A.L.d.L.; Guimarães, D.C.d.S.; Sarkis, D.J.; Gabriel, T.T.; Delgado, C.S.; Campos, A.A.L.; Nogueira, M.C.; Ribeiro, L.C. Factors Associated with Women Diagnosed with Syphilis Who Received Prenatal Care in a Primary Healthcare Unit. *Einstein (São Paulo)* **2023**, *31*, eAO0046.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

APÊNDICE 3 – ARTIGO DE OPINIÃO ACADÊMICO

Opinião 1

Suzana M. Ribeiro, Cláudia C. Teixeira &
Osmar N. Silva

A Bioeletricidade Pode Revolucionar a Medicina

Introdução

Os estudos sobre os sistemas de comunicação e eletricidade impactaram a história da humanidade. Atualmente, diversos estudos têm revelado que os sinais elétricos também podem impactar a comunicação entre as células do nosso corpo (bioeletricidade), em situações fisiológicas e/ou patológicas.¹

Além das propriedades mecânicas, as propriedades elétricas das células também são importantes propriedades biofísicas. As propriedades elétricas das células também podem ser alteradas na progressão de diversas doenças. Essas alterações são devidas às mudanças nas propriedades dielétricas das células, que são governadas pela composição e morfologia da membrana celular, condutividades internas e tamanho^{2,3}. Geralmente, as propriedades elétricas de uma membrana são afetadas pela morfologia da membrana, composição e espessura da bicamada lipídica e proteínas transmembrana.^{4,5} As propriedades elétricas do citoplasma são influenciadas pelas estruturas intracelulares e condições fisiológicas (por exemplo, relação núcleo-citoplasma e concentrações de íons dentro da célula).⁶

Levando isso em consideração, o estudo de como a bioeletricidade modula a resposta celular em condições fisiológicas e de estresse tem ganhado notoriedade nos últimos anos, criando uma nova terminologia “eletroma”, para esta antiga área de estudo recém-descoberta.

Antecedentes

O conhecimento sobre a produção de eletricidade pelos organismos vivos não é novo. Em 1791 o médico, físico e filósofo Luigi Galvani publicou os resultados de suas experiências com rãs, intitulado como “Comentários sobre a força elétrica nos movimentos musculares”.⁷ Galvani concluiu que o movimento nos seres vivos está associado aos impulsos elétricos. Seus estudos marcaram

a descoberta da bioeletricidade. Posteriormente, descobriu-se que bioeletricidade é baseada no movimento de íons como potássio, sódio e cálcio através de canais proteicos presentes nas células de neurônios.⁸

Em 1947, Langman e Burr⁹ relataram os resultados das medições de potenciais bioelétricos em pacientes que sofriam de carcinoma do colo uterino. Utilizando dois eletrodos, um colocado no canal vaginal e outro no púbis, permitindo que eles medissem o gradiente de voltagem elétrica entre o colo do útero e a parede abdominal ventral. Se fosse detectada uma mudança marcante no gradiente, a mulher era submetida a laparotomia para verificar se suas suspeitas eram justificadas, as quais estavam corretas em 98,7% dos casos, confirmados por exames clínicos e histológicos.⁹

A comunidade científica sabe hoje que todas as células, não somente as células nervosas, produzem sinais elétricos e elas utilizam esses sinais para a comunicação celular. A capacidade de medir a eletricidade a nível celular e a compreensão desses processos celulares podem levar a interrupção ou o redirecionamento dos sinais elétricos celulares. Isso pode ser usado para reparar diversas condições que afetam a saúde humana, como traumas, câncer infecções, cicatrização de feridas e outras.

Perspectivas

O desenvolvimento e aprimoramento de tecnologias para medir o fluxo de íons nas células levou a descoberta que a intensidade da corrente elétrica está diretamente relacionada com a cicatrização de feridas. Quanto maior a corrente, mais rápida a cicatrização de feridas. Os sinais elétricos reduzem quando a ferida é cicatrizada. Interessantemente, as pesquisas mostraram que a força da corrente está relacionada com idade, as pessoas mais jovens possuem corrente elétrica mais alta que pessoas mais

RIBEIRO Suzana M; TEIXEIRA, Cláudia C.; SILVA, Osmar N. A bioeletricidade pode revolucionar a medicina. **Revista Processos Químicos**. Goiânia, v.16, n.32, p. 64-66. jul/dez de 2022.

Introdução

Os estudos sobre os sistemas de comunicação e eletricidade impactaram a história da humanidade. Atualmente, diversos estudos têm revelado que os sinais elétricos também podem impactar a comunicação entre as células do nosso corpo (bioeletricidade), em situações fisiológicas e/ou patológicas.¹

Além das propriedades mecânicas, as propriedades elétricas das células também são importantes propriedades biofísicas. As propriedades elétricas das células também podem ser alteradas na progressão de diversas doenças. Essas alterações são devidas às mudanças nas propriedades dielétricas das células, que são governadas pela composição e morfologia da membrana celular, condutividades internas e tamanho. (2,3) Geralmente, as propriedades elétricas de uma membrana são afetadas pela morfologia da membrana, composição e espessura da bicamada lipídica e proteínas Transmembrane.^{4,5} As propriedades elétricas do citoplasma são influenciadas pelas estruturas intracelulares e condições fisiológicas (por exemplo, relação núcleo-citoplasma e concentrações de íons dentro da célula).⁶

Levando isso em consideração, o estudo de como a bioeletricidade modula a resposta celular em condições fisiológicas e de estresse tem ganhado notoriedade nos últimos anos, criando uma nova terminologia “eletroma”, para esta antiga área de estudo recém-descoberta.

Antecedentes

O conhecimento sobre a produção de eletricidade pelos organismos vivos não é novo. Em 1791 o médico, físico e filósofo Luigi Galvani publicou os resultados de suas experiências com rãs, intitulado como “Comentários sobre a força elétrica nos movimentos musculares”. Galvani concluiu que o movimento nos seres vivos está associado aos impulsos elétricos. Seus estudos marcaram a descoberta da bioeletricidade. Posteriormente, descobriu-se que bioeletricidade é baseada no movimento de íons como potássio, sódio e cálcio através de canais proteicos presentes nas células de neurônios.⁸

Em 1947, Langman e Burr⁹ relataram os resultados das medições de potenciais bioelétricos em pacientes que sofriam de carcinoma do colo uterino. Utilizando dois eletrodos, um colocado no canal vaginal e outro no púbis, permitindo que eles medissem o gradiente de voltage elétrica entre o colo do útero e a parede abdominal ventral. Se fosse detectada uma mudança marcante no gradiente, à mulher era submetida a laparotomia para verificar se suas suspeitas eram justificadas, as quais estavam corretas em 98,7% dos casos, confirmados por exames clínicos e histológicos.⁹

A comunidade científica sabe hoje que todas as células, não somente as células nervosas, produzem sinais elétricos e elas utilizam esses sinais para a comunicação celular. A capacidade de medir a eletricidade a nível celular e a compreensão desses processos celulares podem levar a interrupção ou o redirecionamento dos sinais elétricos celulares. Isso pode ser usado para reparar diversas condições que afetam a saúde humana, como traumas, câncer infecções, cicatrização de feridas e outras.

Perspectivas

O desenvolvimento e aprimoramento de tecnologias para medir o fluxo de íons nas células levou a descoberta que a intensidade da corrente elétrica está diretamente relacionada com a cicatrização de feridas. Quanto maior a corrente, mais rápida a cicatrização de feridas. Os sinais elétricos reduzem quando a ferida é cicatrizada. Interessantemente, as pesquisas mostraram que a força da corrente está relacionada com idade, as pessoas mais jovens possuem corrente elétrica mais alta que pessoas mais idosas.¹⁰ Pessoas abaixo de 25 anos de idade por exemplo, podem emitir o dobro de sinal elétrico quando comparado com pessoas acima de 65 anos. Essa compreensão surgiu como uma promessa para acelerar a cicatrização de feridas.

A ciência mostrou que podemos modular os sinais elétricos a entre as células através de compostos ou estímulos elétricos. Alguns compostos podem bloquear os canais iônicos reduzindo ou interrompendo os sinais elétricos.¹¹ Estimulação elétrica através de equipamentos pode aumentar os sinais elétricos.¹² Esse conhecimento poderia ser utilizado por exemplo para acelerar a cicatrização de feridas em pessoas com diabetes (condição que reduz a velocidade de cicatrização). Os estudos da bioeletricidade se expandiram para além da cicatrização de feridas. Sabemos hoje que o câncer altera a sinalização elétrica em um organismo.¹³ Por exemplo, o câncer de mama e próstata apresentam a proliferação de canais iônicos específicos, o que torna as células envolvidas nesses tipos de câncer mais eletricamente ativas.¹⁴ Isso aumenta o potencial dessas células invadirem outros tecidos e causarem metástase.

O desenvolvimento de dispositivos e compostos que podem modular a eletricidade em um organismo apontam perspectivas para terapia de muitas condições que afetam a qualidade de vida humana. Em 2018, Djamgoz patenteou um composto que suprime um tipo de canal de sódio envolvido na metástase de câncer de próstata em ratos.^{15,16} Existem também promessas na área de doenças infecciosas. Alguns compostos já existentes no mercado, como ivermectina, tem a habilidade de tornar as células de girinos mais negativa, protegendo esse organismo de infecções bacterianas.¹⁷

A integração de várias áreas certamente poderá trazer mais luz ao entendimento da bioeletricidade. As ferramentas computacionais poderão indicar através de modelos quais compostos podem interagir com os canais iônicos. A integração da biofísica, biologia molecular, biologia celular pode responder como os sinais elétricos estão envolvidos em diferentes tipos de doenças. Assim poderemos pensar em moduladores biológicos ou físicos para terapia de diversas condições.

Referências

1. Harris, M. P. Bioelectric Signaling as a Unique Regulator of Development and Regeneration. *Development* **2021**, 148 (10). <https://doi.org/10.1242/DEV.180794>.
2. Gascoyne, P.; Pethig, R.; Satayavivad, J.; Becker, F. F.; Ruchirawat, M. Dielectrophoretic Detection of Changes in Erythrocyte Membranes Following Malarial Infection. *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1323 (2), 240–252. 2736(96)00191-5.
3. Heileman, K.; Daoud, J.; Tabrizian, M. Dielectric Spectroscopy as a Viable Biosensing Tool for Cell and Tissue Characterization and Analysis. *Biosens. Bioelectron.* **2013**, 49, 348–359. <https://doi.org/10.1016/J.BIOS.2013.04.017>.
4. Yang, J.; Huang, Y.; Wang, X.; Wang, X. B.; Becker, F. F.; Gascoyne, P. R. C. Dielectric Properties of Human Leukocyte Subpopulations Determined by Electrorotation as a Cell Separation Criterion. *Biophys. J.* **1999**, 76 (6), 3307. S0006-3495(99)77483-7.
5. Zimmermann, D.; Zhou, A.; Kiesel, M.; Feldbauer, K.; Terpitz, U.; Haase, W.; Schneider-Hohendorf, T.; Bamberg, E.; Sukhorukov, V. L. Effects on Capacitance by Overexpression of Membrane Proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 369 (4), 1022–1026. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2008.02.153>.
6. Theillet, F. X.; Binolfi, A.; Frembgen-Kesner, T.; Hingorani, K.; Sarkar, M.; Kyne, C.; Li, C.; Crowley, P. B.; Gierasch, L.; Pielak, G. J.; Elcock, A. H.; Gershenson, A.; Selenko, P. Physicochemical Properties of Cells and Their Effect on Intrinsically Disordered Proteins (IDPs). *Chem. Rev.* **2014**, 114 (13), 6661. [. org/10.1021/CR400695P](https://doi.org/10.1021/CR400695P).
7. Galvani, A.; Aldini, G. *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari*, 1st ed.; Apud Societatem Typographicam: Bologna, **1792**; Vol. 1.
8. McCaig, C. D.; Rajnicek, A. M.; Song, B.; Zhao, M. Controlling Cell Behavior Electrically: Current Views and Future Potential. *Physiol. Rev.* **2005**, 85 (3), 943–978. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00020.2004>.
9. Langman, L.; Burr, H. S. Electrometric Studies in Women With Malignancy of Cervix Uteri. *Science* (80-.). **1947**, 105 (2721), 209–210. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.105.2721.209.B>.
10. Nuccitelli, R.; Nuccitelli, P.; Li, C.; Narsing, S.; Pariser, D. M.; Lui, K. The Electric Field near Human Skin Wounds Declines with Age and Provides a Noninvasive Indicator of Wound Healing. *Wound Repair Regen.* **2011**, 19 (5), 645–655.

11. Phillips, M. B.; Nigam, A.; Johnson, J. W. Interplay between Gating and Block of Ligand-Gated Ion Channels. *Brain Sci.* **2020**, 10 (12), 1–22. <https://doi.org/10.3390/BRAINSKI10120928>.
12. Luo, R.; Dai, J.; Zhang, J.; Li, Z. Accelerated Skin Wound Healing by Electrical Stimulation. *Adv. Healthc. Mater.* **2021**, 10 (16). <https://doi.org/10.1002/ADHM.202100557>.
13. Levin, M. Bioelectric Signaling: Reprogrammable Circuits Underlying Embryogenesis, Regeneration, and Cancer. *Cell* **2021**, 184 (8), 1971–1989. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2021.02.034>.
14. Fraser, S. P.; Ozerlat-Gunduz, I.; Brackenbury, W. J.; Fitzgerald, E. M.; Campbell, T. M.; Coombes, R. C.; Djamgoz, M. B. A. Regulation of Voltage-Gated Sodium Channel Expression in Cancer: Hormones, Growth Factors and Auto-Regulation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **2014**, 369 (1638). [.org/10.1098/RSTB.2013.0105](https://doi.org/10.1098/RSTB.2013.0105).
15. Yildirim, S.; Altun, S.; Gumushan, H.; Patel, A.; Djamgoz, M. B. A. Voltage-Gated Sodium Channel Activity Promotes Prostate Cancer Metastasis in Vivo. *Cancer Lett.* **2012**, 323 (1), 58–61. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2012.03.036>.
16. Djamgoz, M. B. A. Treatment of Cancer/Inhibition of Metastasis. US20180346431A1, June 7, **2018**.
17. Paré, J.-F.; Martyniuk, C. J.; Levin, M. Bioelectric Regulation of Innate Immune System Function in Regenerating and Intact *Xenopus Laevis*. *npj Regen. Med.* **2017** 21 2017, 2 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41536-017-0019-y>